Über die Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen

---

von

Rudi Dargel

aus Danzig

1965

1965 № 99

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548828_0120

UNIVERSITEITSBIBLIOTHEEK - LEIDEN -

Über die Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von

Rudi D a r g e l

aus
Danzig

1965

Als Dissertation genehmigt von der Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Erlangen-Nürnberg.

Tag der mündlichen Prüfung: 21. Juli 1965.

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Th. E r n s t

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. R. P f l e g e r

Berichterstatter: Universitätsprofessor Dr. O. D a n n

Meinem hochverehrten Lehrer,
Herrn Professor Dr. Robert P f l e g e r,
danke ich herzlich für das Thema dieser
Arbeit, für seine wertvollen Ratschläge
und die vielseitige Förderung, die er
mir jederzeit gewährt hat.

Über die Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Allgemeiner Teil

Einleitung 1

Abschnitt I :

Versuche zur Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen ausgehend vom 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-äthylester als Komponente mit bereits vorhandenem Pyrrolidinring 9

1.) Grignardierung des 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-äthylesters 9

2.) Versuche zur Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen aus dem 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-äthylester über die Säure, das Säurechlorid, Säureamid und Nitril als Zwischenstufen 10

Abschnitt II :

Versuche zur Darstellung von 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrilen bzw. -ketonen durch Ringschluß geeigneter, offenkettiger Nitrile bzw. Ketone 14

1.) Pyrrolidinringschluß mit α, β'-Dichlordialkylaminen 16

2.) Pyrrolidinringschluß mit α, β-Dibromäthan 19

3.) Pyrrolidinringschluß mit Dibrommethan 24

4.) Pyrrolidinringschluß mit $\alpha.\alpha$-Dibromäthan 37

Abschnitt III :

Grignardierung von 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrilen zu (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen 40

Abschnitt IV :

Darstellung von [2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl]-estern der 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäuren-(3) 46

Abschnitt V :

Pharmakologische Untersuchung der dargestellten Alkohole, Ester und Ketone 49

Experimenteller Teil

Beschreibung der Versuche 56

Zusammenfassung 85

Literaturverzeichnis 87
Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen 90
Formeltabelle 92
Lebenslauf 93

+) Anmerkung:

Die literaturbekannten Verbindungen und Verbindungen, deren Darstellung nicht gelungen ist, sowie allgemeine Formeln sind in der Arbeit mit großen lateinischen Buchstaben, die neuen Verbindungen mit römischen Ziffern bezeichnet.

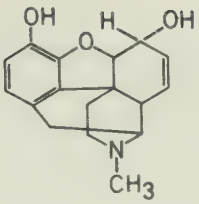
Zur besseren Lesbarkeit befindet sich am Schluß der Arbeit (S. 92) eine aufklappbare Tabelle der neuen Verbindungen mit der römischen Bezifferung und den Strukturformeln.

Zur Bezeichnung gebräuchlicher Arzneimittel wurden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) empfohlenen Freinamen (I. N. N. : Recommended International non-proprietary names) gewählt, und zwar die deutsche Bezeichnung, die aus der englischen Form unter Fortfall des Endungs -e gebildet wurden.

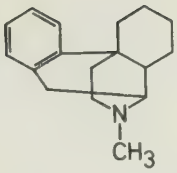
Allgemeiner Teil

Einleitung

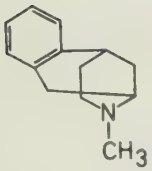
Viele vollsynthetische Arzneimittel mit ähnlichen pharmakodynamischen Eigenschaften, wie sie das Morphin oder von ihm abgeleiteter Verbindungen aufweisen, leiten sich von den Grundsubstanzen N-Methyl-morphinan, N-Methyl-benzomorphan, N-Methyl-4-phenyl-morphan und N-Methyl-4-phenyl-piperidin ab :



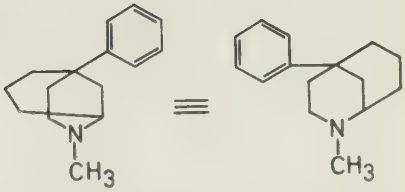
Morphin



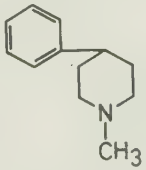
N-Methyl-morphinan



N-Methyl-benzomorphan



N-Methyl-4-phenyl-morphan

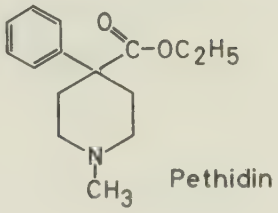


N-Methyl-4-phenyl-piperidin

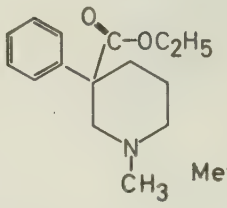
Sie haben als Analgetica, Hustenmittel oder Spasmolytica therapeutische Bedeutung erlangt [1].

Die Arzneimittel der N-Methyl-4-phenyl-piperidin-Klasse lassen sich in vier Untergruppen einteilen [1]:

1) Ester-Gruppe : z. B. Pethidin (z. B. Dolantin(R)) und Methadin.

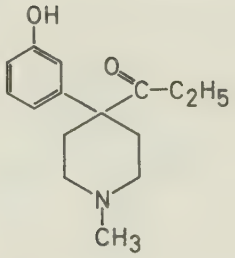


Pethidin

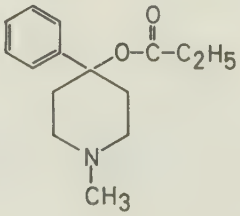


Methadin

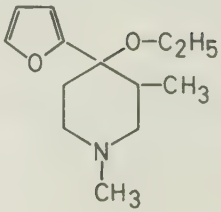
2) Keton-Gruppe : z. B. Ketobemidon (z. B. Cliradon(R)).



3) Umgekehrte Ester-Gruppe : z. B. Prodin.



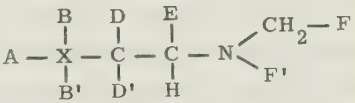
4) Äther-Gruppe : z. B.



S c h a u m a n n [2a, b] hatte 1940 die für die Wirksamkeit zentraler Analgetica verantwortlichen Strukturelemente als "analgiphore" Gruppe bezeichnet. Diese stelle er aufgrund eingehender Untersuchungen am Pethidin, des ersten vollsynthetischen, zentral-wirksamen Analgeticums, auf und verstand darunter einen N-Alkyl-4-phenyl-piperidinrest mit quartärem C-Atom. Diese Strukturelemente weisen auch die Grundkörper Morphin, N-Methyl-morphinan, N-Methyl-4-alkyl-benzomorphan und N-Methyl-4-phenyl-morphan auf.

Die von S c h a u m a n n aufgestellte Hypothese leitete eine ausgedehnte Forschungsarbeit auf dem Gebiet synthetischer, zentral-wirksamer Analgetica ein. Diese Weiterentwicklung veranlaßte später J a n s s e n [3] dazu, die von S c h a u m a n n postulierte "analgiphore" Gruppe nur als Sonderfall einer allgemeinen analgiphoren Grundstruktur ("A") anzusehen:

Grundstruktur "A" :

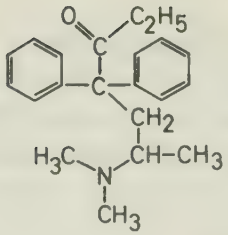


A = Phenyl-, Thiophenyl-(2) , Furanyl-(2) ,
Piperidyl-(1) , Propargyl-

X = C (quartär) , N , O

B, B' ; D, D' ; E ; F, F' = Substituenten verschiedener Natur, die untereinander verbunden sein können.

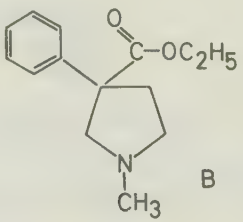
Der Piperidinring ist demnach als Strukturelement eines zentral-wirksamen Analgeticums nicht erforderlich. So entspricht das Methadon (z. B. Polamidon$^{(R)}$) mit seiner offenen Kette ebenfalls der Grundstruktur "A":



Methadon

Auch ein Pyrrolidinring mit einem quartärem C-Atom kann obiger Grundstruktur "A" entsprechen. Demnach lassen alle Pyrrolidin-Analoge des Morphins, N-Methyl-morphinans, N-Methyl-benzomorphans, N-Methyl-4-phenyl-morphans und N-Methyl-4-phenyl-piperidins ähnliche pharmakologische Eigenschaften erwarten, wie sie diese Piperidinderivate zeigen.

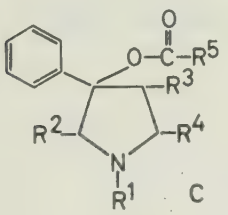
Pyrrolidin-Analoge der eben erwähnten Systeme sind bisher nicht bekannt geworden. Nur aus der N-Methyl-4-phenyl-piperidin-Klasse sind in letzter Zeit einige derartige Verbindungen in der Literatur erwähnt worden. So haben B e r g e l et al. [4] die Darstellung des der Ester-Gruppe zugehörigen Pyrrolidin-Analogons des Pethidins (B) beschrieben und als nützliches Analgeticum [5] bezeichnet:



B

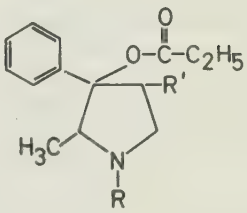
Auch Pyrrolidin-Analoge mit der sog. umgekehrten Ester-Gruppe sind bekannt geworden. So besitzen einige der 3-Phenyl-3-acyl-

oxy-pyrrolidine der Formel C zentral-analgetische Wirksamkeiten, die denen des Codeins vergleichbar sind:



C

z. B.:



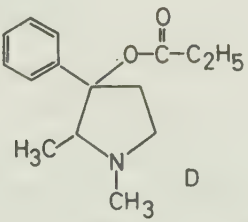
R^1 , R^5 = Alkyl

R^2 , R^3 , R^4 = H , Alkyl

R = CH_3 , $CH_2 \cdot CH_2 \cdot C_6H_5$

R' = H , CH_3

Das Prodilidin (D) besitzt im Vergleich zu Morphin, Codein und Pethidin im Test an Meerschweinchen und Ratte eine zuverlässige und ausgeprägte schmerzstillende Wirkung, die in der Größenordnung des Codeins liegt. Im Gegensatz zum Codein fehlen jedoch dem Prodilidin die obstipierenden Effekte im Rattentest, die antiphlogistischen im Meerschweinchentest und die hustenstillenden, atmungssenkenden und cardiovasculären Wirkungen im Hundetest [6].

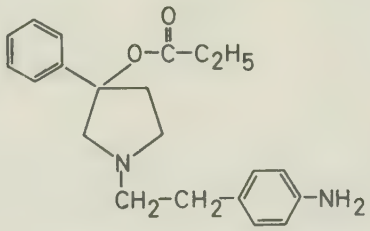


D

Die Verbindung D wurde bereits klinisch geprüft und unter dem Namen "Cogesic" (Mead Johnson & Co.) [7a] in den Handel gebracht. Es hat die analgetische Wirkungsstärke des Codeins und ähnelt in seiner ge-

samten pharmakodynamischen Wirksamkeit dem Pethidin [7a, b].

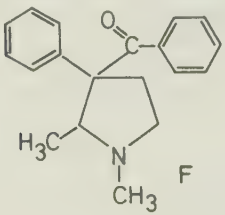
Verbindung E ist eine analgetisch wirkende Substanz, die für orale und parenterale Verabreichung geeignet sein soll und die Nebenwirkungen der analgetisch wirksamen Alkaloide nicht aufweist [8]:



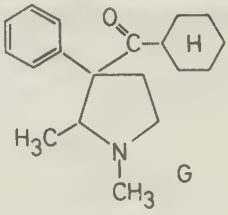
E

Pyrrolidin-Analoge der Äther-Gruppe sind in der Literatur noch nicht bekannt geworden.

Aus der Keton-Gruppe wurden bisher nur zwei Verbindungen mit Pyrrolidinringstruktur (F und G) beschrieben [9]:



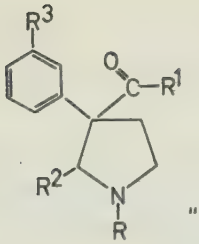
F



G

Über ihre Wirksamkeiten wurden keine Aussagen gemacht.

Das Ziel vorliegender Arbeit war die Synthese weiterer Ketone des Pyrrolidins mit vermutlich analgetischer Wirkung. Sie entsprechen der allgemeinen Struktur " H ":



"H"

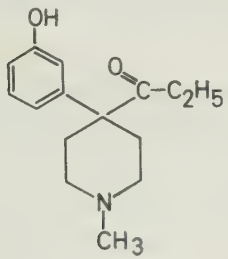
R = CH_3 , C_2H_5

R^1 = CH_3 , C_2H_5 , C_6H_5

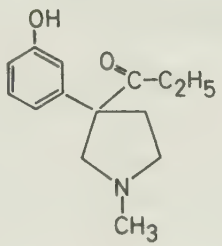
R^2 = H , CH_3

R^3 = H , OH

Die Verbindung mit: R = CH_3 , R^1 = C_2H_5 , R^2 = H und R^3 = OH würde das Pyrrolidin-Analogon des im Handel befindlichen Ketobemidons (z. B.: Cliradon$^{(R)}$) darstellen:



Ketobemidon



Pyrrolidin-Analogon

Für die Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen kommen hauptsächlich folgende zwei Synthesemöglichkeiten in Betracht:

Methode a : Man kann von entsprechend substituierten Verbindungen ausgehen, die bereits den fertigen Pyrrolidinring enthalten. Einer der in 3-Stellung befindlichen Substituenten müßte in die Keto-Gruppe umgewandelt werden. (Diese Versuche sind unter Abschnitt I beschrieben).

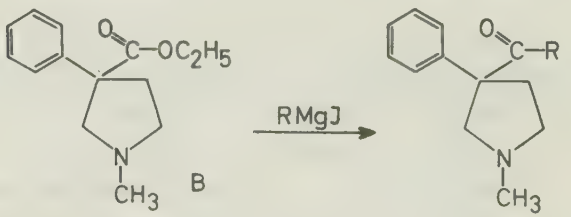
Methode b : Eine andere Möglichkeit zur Synthese dieser Ketone besteht im Pyrrolidinringschluß geeignet substituierter, offenkettiger Nitrile. (Diese Versuche sind unter Abschnitt II beschrieben).

Die so gebildeten 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrile müßten nach G r i g n a r d in die (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketone umgewandelt werden. (Diese Versuche sind unter Abschnitt III beschrieben).

Abschnitt I : Versuche zur Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen ausgehend vom 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-äthylester (B) als Komponente mit bereits vorhandenem Pyrrolidinring.

1.) Grignardierung des 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-äthylesters (B)

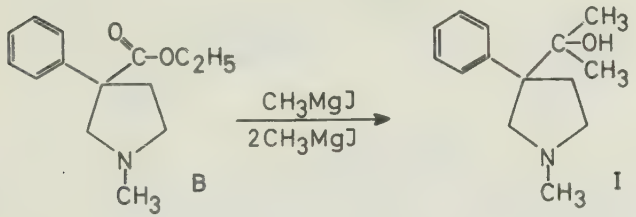
In der Einleitung war erwähnt worden, daß der pethidinanaloge Ester B [4] bekannt ist. Die Darstellung von Ketonen aus diesem Ester wäre schon in einem Schritt durchführbar, wenn es gelingen würde, die bei der Umsetzung des Esters B mit 1 Mol entsprechender Grignardreagentien entstehenden Additionsprodukte in Ketone umzuwandeln:



Auf diese Weise wurde in einem ähnlichen Fall das 1-Methyl-3-phenyl-3-propionyl-piperidin aus dem entsprechenden 3-Äthylester (= Methadin, S. 3) mit C_2H_5MgJ dargestellt [10].

Versuche, aus dem Ester B auf die gleiche Weise z. B. mit CH_3MgJ das 1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (Verb. XIX) darzustellen, führten jedoch nicht zum Erfolg. Es konnte nur der entsprechende tertiäre Alkohol I isoliert werden, der auch in entsprechend

höherer Ausbeute mit 2 Mol CH_3MgJ erhalten wurde:



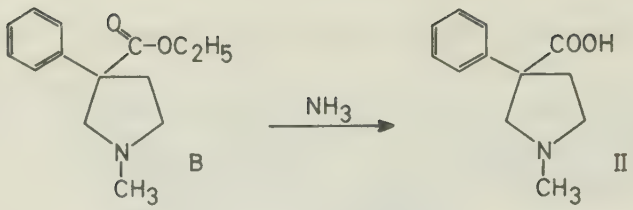
Ia: I-HCl

Die Identität des in beiden Fällen erhaltenen tertiären, flüssigen Alkohols I konnte durch die Elementaranalyse des Hydrochlorids Ia und durch Mischschmelzpunkt erwiesen werden.

2.) Versuche zur Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen aus dem 3-Phenyl-pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylester über die Säure, das Säurechlorid, Säureamid und Nitril als Zwischenstufen

Der übliche Weg zur Umwandlung von Estern in Ketone führt über die Nitrile, die in einfacher Reaktion mit 1 Mol Grignardreagenz das gewünschte Keton ergeben.

a) Zunächst wurde die direkte Umwandlung des Esters B [4] (S. 5) in das Amid mit wäßrigem oder alkoholischem Ammoniak bei höherer Temperatur (100-200° im Autoklaven) sowie durch Erhitzen mit Ammoniumcarbonat versucht. Das Amid sollte dann durch wasserabspaltende Mittel in das Nitril übergeführt werden. In keinem dieser Versuche konnte das gewünschte Amid isoliert werden. Stattdessen wurde die freie Säure II in geringer Ausbeute erhalten:

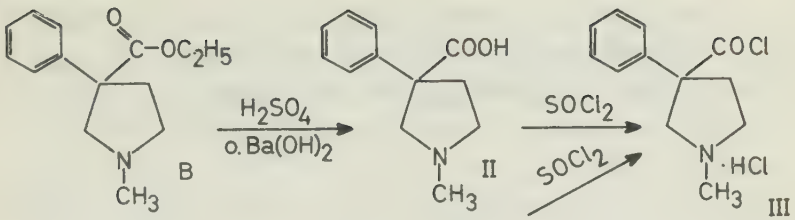


b) Danach wurde zur Darstellung des Amids aus dem Ester B [4] (S. 5) der Weg über die Säure und das Säurechlorid versucht. II hätte dann über folgende Stufen in das Keton umgewandelt werden können:

$-COOC_2H_5$ (B) → $-COOH$ → $-COCl$ → $-CONH_2$ → $-CN$ → $-CO \cdot R$

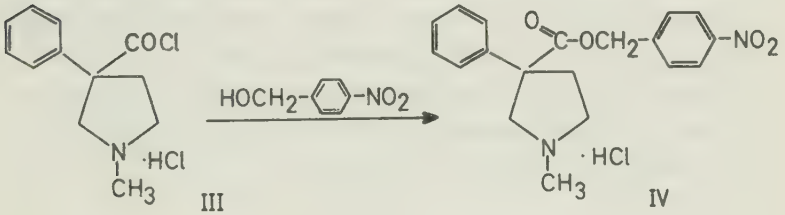
Die Verseifung des Esters B zur Säure II gelang - einfacher als unter a) beschrieben - durch mehrstündiges Kochen mit verdünnter Schwefelsäure oder Barytwasser. Beim Eindampfen der von SO_4^{--} - bzw. Ba^{++}-Ionen befreiten Lösung, deren pH-Wert (7,8-7,9) den isoelektrischen Punkt der freien Säure II angibt, erhält man die Säure.
II ließ sich mit wäßriger HCl oder durch Einleiten von HCl-Gas in seine benzolische Suspension in das Hydrochlorid IIa überführen.

Aus der Säure II oder ihrem Hydrochlorid IIa konnte durch Kochen mit Thionylchlorid das Säurechlorid-Hydrochlorid III erhalten werden. Seine Umwandlung in das Amid wurde durch Einleiten von NH_3-Gas in die benzolische oder diisopropylätherische Suspension bzw. eine Lösung in Acetonitril versucht. Die Isolierung des gewünschten Amids gelang jedoch nicht.



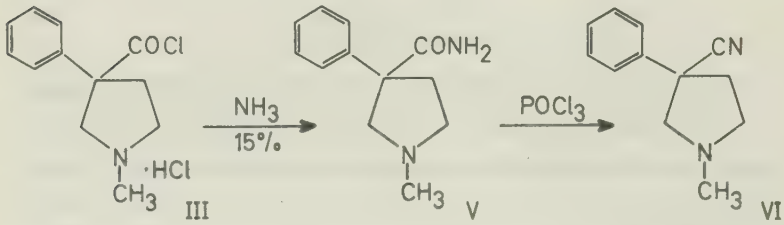
IIa: II-HCl

Aus diesem Grunde schien der Nachweis der Säurechloridnatur von III angebracht zu sein. Zu diesem Zweck wurde III mit p-Nitrobenzylalkohol in abs. Benzol mehrere Stunden zum Sieden erhitzt. Nach längerem Stehen schied sich aus der erkalteten Lösung das Hydrochlorid des p-Nitro-benzylesters der 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) (IV) aus, womit III als Säurechlorid-Hydrochlorid nachgewiesen war:



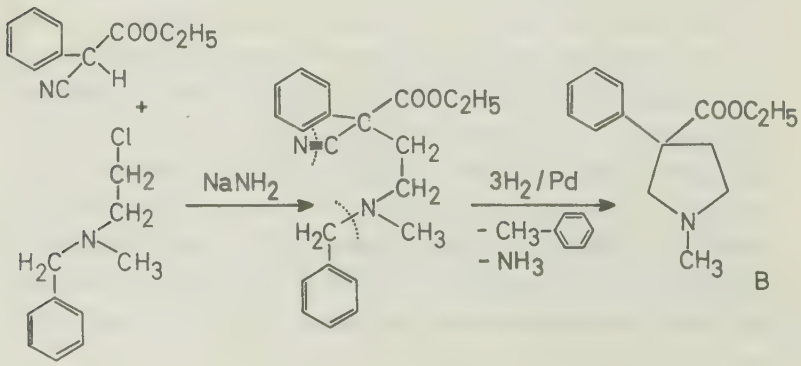
Die Darstellung des Amids V aus III gelang schließlich mit konz. methanolischem Ammoniak, und zwar auf folgende Weise: Das kristalline, hygroskopische Säurechlorid-Hydrochlorid III wurde in abs. Acetonitril gelöst und diese Lösung in konz. methanolischen Ammoniak eingetragen. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand wurde mit gesättigter Sodalösung versetzt. Danach ließ sich das freie Säureamid V mit Chloroform extrahieren und nach dem Eindampfen aus Diisopropyläther umkristallisieren. Die Ausbeute an Amid V betrug jedoch nur 15 % d. Th..

Die Umsetzung des Amids V zum Nitril VI verlief mit $POCl_3$ glatt und in guter Ausbeute. Das Nitril ist ein farbloses Öl, das in Wasser schwer und in Äther gut löslich ist. Mit Pikrinsäure erhält man in benzolischer oder äthanolischer Lösung ein gut kristallisierendes Pikrat VIa :



VIa: VI-pikrat

Die Ausbeute an Nitril VI (bezogen auf den Ester B) lag unter 6 % d. Th. Auch die Darstellung (s. nachfolgende Umsetzungsgleichung) des Esters B [4] ist sehr mühsam. Somit war es wenig sinnvoll, das Nitril VI als Ausgangsmaterial für die Synthese von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen auf dem soeben beschriebenen Weg darzustellen. Im folgenden Abschnitt II werden weitere Versuche zur Darstellung des Nitrils VI beschrieben.



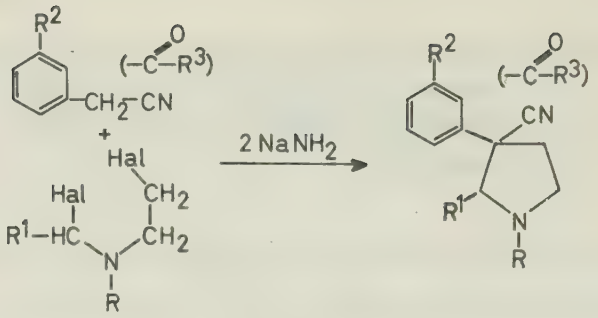
Abschnitt II : Versuche zur Darstellung von 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrilin bzw. -ketonen durch Ringschluß geeigneter, offenkettiger Nitrile bzw. Ketone

Übersicht über die beabsichtigten Pyrrolidinringschlußmethoden

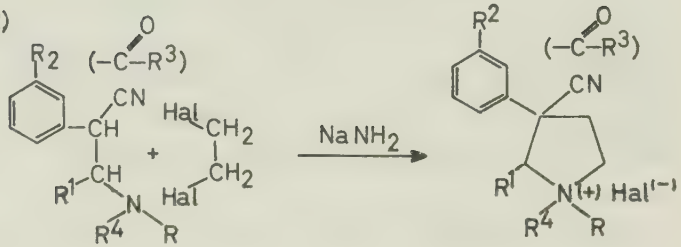
(4-Phenyl-piperidinyl-(4))-ketone sind durch Ringschluß geeigneter, offenkettiger Nitrile und nachfolgende Grignardierung hergestellt worden [11, 12]. Auf die gleiche Weise könnte man bei Verwendung geeigneter, offenkettiger Nitrile zu den entsprechenden Pyrrolidinyl-carbonitrilen gelangen, die zum Keton grignardiert werden müßten. Der Weg zu den gewünschten Pyrrolidinyl-ketonen wäre noch kürzer, wenn man gleich von geeigneten, offenkettigen Ketonen ausginge.

Die beabsichtigten Syntheseversuche seien durch folgende Übersicht erläutert:

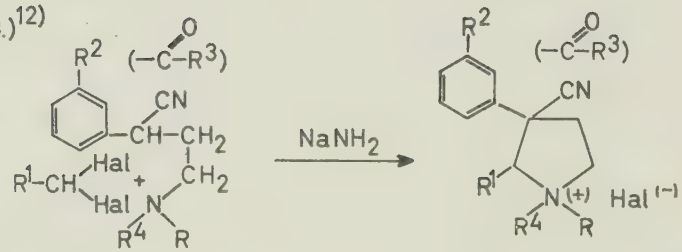
1.)[11.]



2.)[12]



3.)[12]



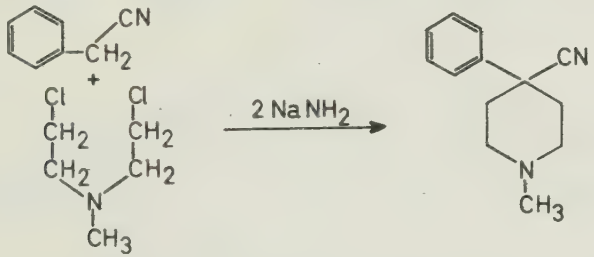
$R = CH_3$, C_2H_5
$R^1 = H$, CH_3
$R^2 = H$, OCH_3

$R^3 = CH_3$, C_2H_5 , C_6H_5
$R^4 = CH_3$, C_2H_5 , $CH_2 \cdot C_6H_5$

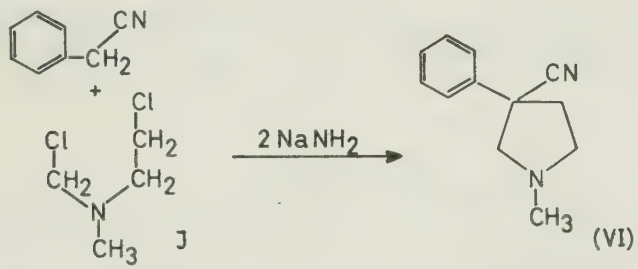
\+ Die durchgeführten Ringschlußversuche werden anschließend in der gleichen Reihenfolge beschrieben.

1.) Pyrrolidinringschluß mit α, ß'-Dichlordialkyl-aminen

Die von O. E i s l e b [11] beschrittene Pethidinsynthese geht vom Benzylcyanid aus, das mit 2 Mol $NaNH_2$ und N N-ß ß'-Dichlordiäthyl-N-methyl-amin zum 1-Methyl-4-phenyl-4-cyano-piperidin kondensiert wird:

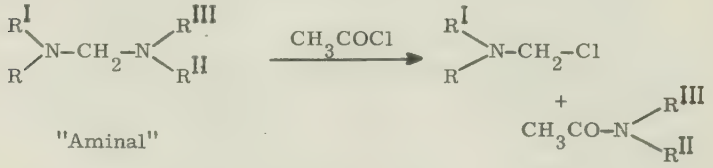


Um auf analoge Weise zum entsprechenden Pyrrolidinderivat zu kommen, müßte man bei der Kondensation statt des N N-ß ß'-Dichlordiäthyl-N-methyl-amins das N-α-Chlormethyl-ß-N-chloräthyl-N-methyl-amin (J) einsetzen:



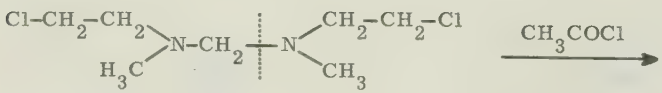
Das Amin J wurde bisher in der Literatur nicht beschrieben. Seine Darstellung ließ jedoch gewisse Schwierigkeiten erwarten, da α-halogenierte Alkylamine nicht besonders stabil sind [13]. Chloralkylamine wurden bisher hauptsächlich aus entsprechenden Hydroxyalkylaminen durch Einwirkung von HCl, $POCl_3$, PCl_5, SO_2Cl_2, $SOCl_2$ u. a. erhalten. In den meisten Fällen entstehen dabei zunächst die Hydrochloride, Phosphate oder Sulfate der chlorierten Alkylamine,

die mit Alkali in die freien Basen übergeführt werden müssen. Diese Methode ist jedoch für die Darstellung von α-chlorierten Alkylaminen nicht anwendbar, da diese als "acetalartige" Verbindungen feuchtigkeitsempfindlich sind [14]. H. B ö h m e und Mitarbeitern glückte allerdings die Synthese von α-chlorierten Alkylaminen durch sog. "Aminalspaltung" u. a. mittels Acetylchlorid, wobei sofort die freien Basen der α-chlorierten Alkylamine entstanden [15]:

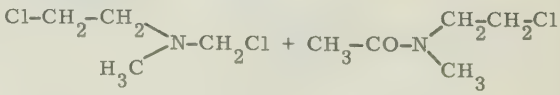


"Aminal"

Das zur Kondensation eines Pyrrolidinringes benötigte N-α-Chlormethyl-N-ß-chloräthyl-N-methyl-amin J sollte sich somit durch Aminalspaltung des Bis-(ß-chloräthyl-methyl-amino-)-methans (K) darstellen lassen:

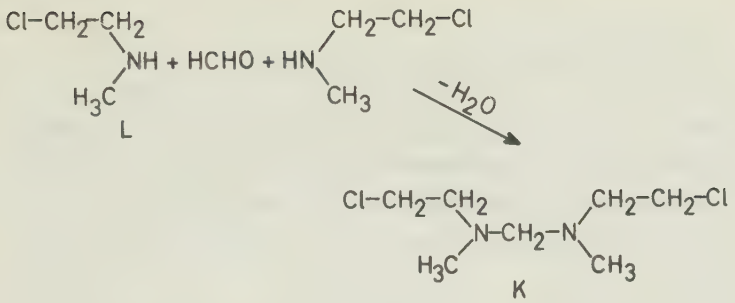


(K)

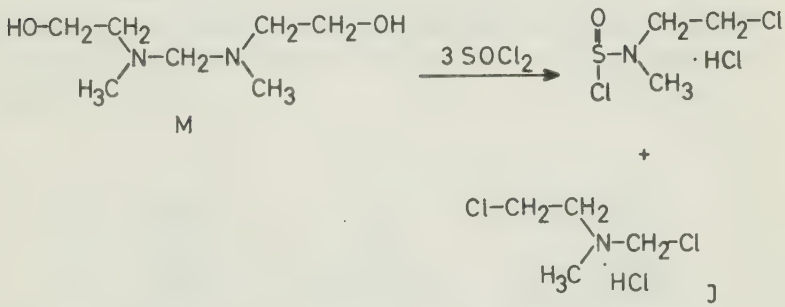


J

Das hierfür erforderliche Bis-(ß-chloräthyl-methyl-amino)-methan K könnte aus 2 Mol N-ß-Chloräthyl-N-methyl-amin (L) und 1 Mol Formaldehyd dargestellt werden:



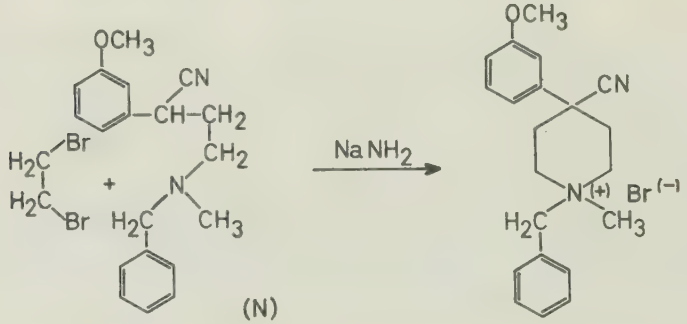
Es gelang jedoch nicht, das N-ß-Chloräthyl-N-methyl-amin L aus seinem Hydrochlorid [16] in ausreichender Ausbeute und Reinheit zu erhalten. Auch eine gleichzeitige Chlorierung und Aminalspaltung von Bis-(ß-hydroxyäthyl-methyl-amino)-methan (M) mit $SOCl_2$ [17] zu versuchen, erschien nicht sehr sinnvoll, denn die Umsetzung des Hydrochlorids des N-α-Chlormethyl-N-ß-chloräthyl-N-methylamins mit der Dinatrium-Verbindung des Benzylcyanids in heterogener Phase hätte ohnehin schlechte Ausbeuten erwarten lassen.



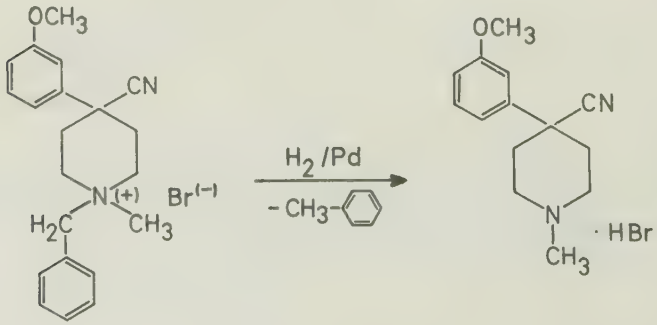
Der vorgezeigte Syntheseweg mittels N-α-Chlormethyl-N-ß-chloräthyl-N-methyl-amin (J) war also nicht geeignet, den beabsichtigten Pyrrolidinringschluß weiter zu verfolgen.

2.) Pyrrolidinringschluß mit α, ß-Dibromäthan

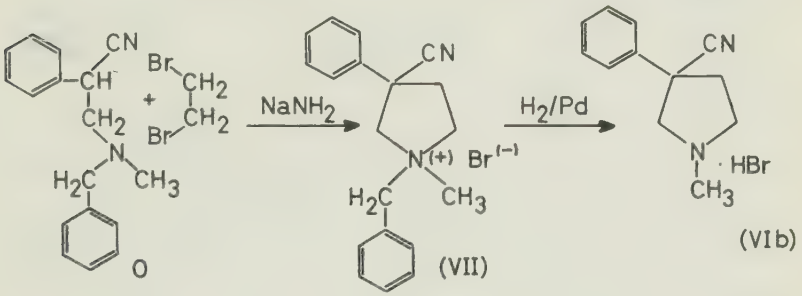
Eine von H. K a e g i und H. M i e s c h e r [12] durchgeführte Ketobemidonsynthese geht vom α-(m-Methoxyphenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (N) aus, das mit α, ß-Dibromäthan in Gegenwart von $NaNH_2$ zum substituierten Piperidiniumring kondensiert wird:



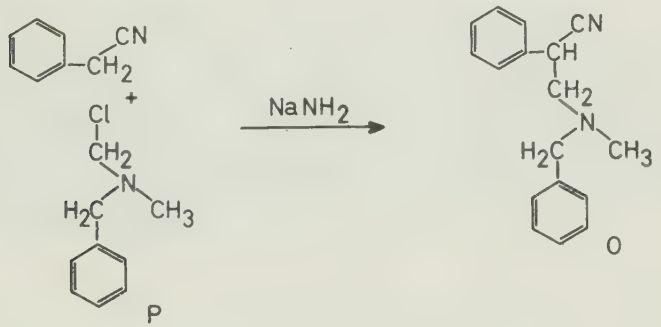
Aus dem N-quartären Piperidiniumsalz wird dann nach katalytischer Entbenzylierung das 1-Methyl-4-(m-methoxyphenyl)-4-cyano-piperidin erhalten:



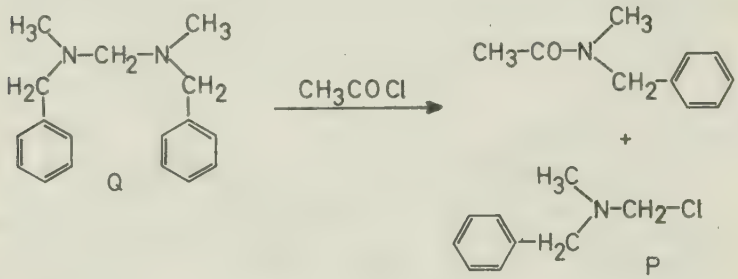
a) Um auf analoge Weise zu entsprechenden Pyrrolidinium-verbindungen (z. B. : VII) zu kommen, müßte man statt von einem Butyronitril- von einem Propionitrilderivat ausgehen und dieses nach erfolgtem Ringschluß durch katalytische Entbenzylierung in das Pyrrolidinhydrobromid (z. B. : VIb) überführen: z. B.



Das für diese Synthese notwendige α-Phenyl-ß-(N-benzyl-N-methyl-amino)-propionitril O ist in der Literatur noch nicht beschrieben worden. Es sollte sich durch Kondensation von Benzylcyanid mit N-α-Chlormethyl-N-benzyl-N-methyl-amin (P) in Gegenwart von $NaNH_2$ darstellen lassen:

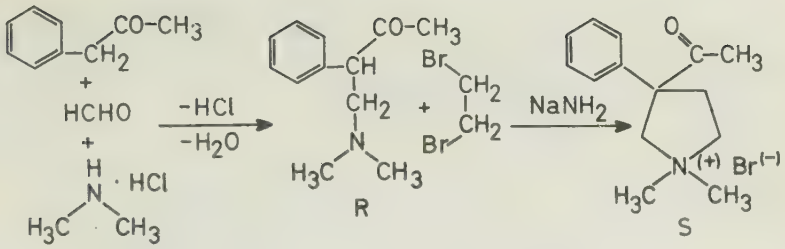


Das von H. B ö h m e bereits beschriebene α-chlorierte Amin P [15, 18] ließ sich nach seinen Angaben durch Aminalspaltung von Bis-(N-benzyl-N-methyl-amino)-methan (Q) mittels Acetylchlorid leicht und in ausreichender Ausbeute gewinnen:

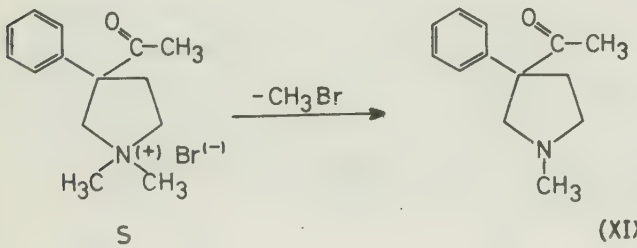


Trotz seiner Unlöslichkeit in abs. Äther wurde das α-chlorierte Amin P und Benzylcyanid in Gegenwart von $NaNH_2$ in abs. Äther zu kondensieren versucht. Die Reaktion wurde unter trockenem Stickstoff und in verschiedenen anderen, absoluten Lösungsmitteln durchgeführt. Auch bei veränderter Reaktionstemperatur ließ sich das gewünschte Propionitrilderivat O nicht isolieren.

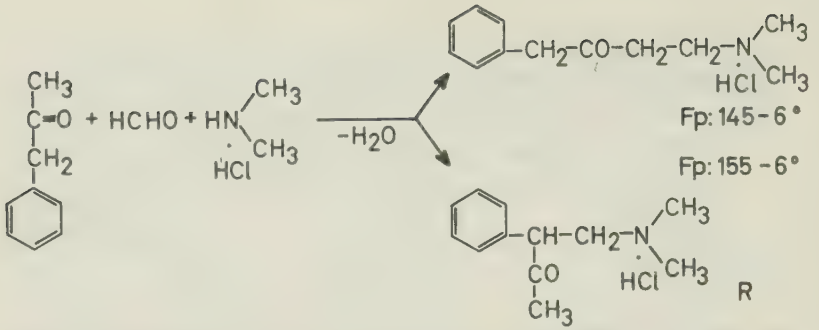
b) α-Phenyl-ß-(N-dialkyl-amino)-propionitrile zählen zu den M a n n i c h -Basen. Eine besser zugängliche Gruppe von M a n n i c h -Basen wären entsprechende Verbindungen, die an Stelle der Nitril- eine Ketogruppe enthalten. So bot sich beilspielsweise die aus Phenylaceton, Paraformaldehyd und Dimethylamin-hydrochlorid darstellbare Verbindung R [19] ebenfalls als Ausgangsmaterial zur Synthese eines (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketons durch Ringschlußreaktion an. Eine Grignardierung wäre damit überflüssig geworden.



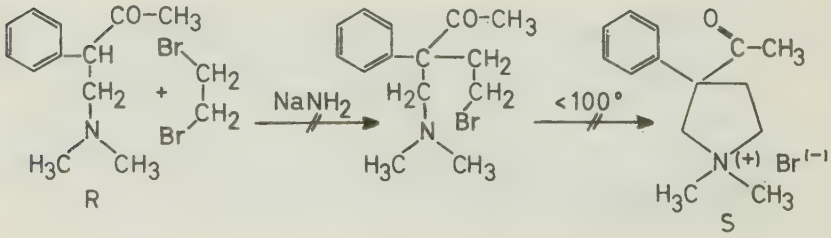
Das zu erwartende N-quartäre 1.1-Dimethyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidinium-bromid S könnte durch Erhitzen im Vakuum in die N-tertiäre Verbindung (XIX, vergl. S. 40) übergeführt werden [20]:



Das für diese Synthese notwendige Ausgangsmaterial, die bekannte Verbindung R konnte rein und in guter Ausbeute hergestellt werden. Die genaue Einhaltung der in der Literatur angegebenen Zusammensetzung und Menge des Lösungsmittels war allerdings eine wesentliche Voraussetzung bei der Darstellung von R , da die Reaktion in zwei Richtungen verlaufen kann [19, 21]:



Aus dem reinen Hydrochlorid von R konnte bei schnellem Arbeiten die freie Base durch Ausschütteln mit Äther isoliert werden, ohne daß sie sich in wäßrigem Alkali wesentlich zersetzt hätte [19]. Die Kondensation der freien Base R mit α, ß-Dibromäthan in Gegenwart von $NaNH_2$ gelang jedoch unter den verschiedensten Reaktionsbedingungen nicht. Es konnte lediglich NaBr nachgewiesen werden, das während der Versuche aus den organischen Lösungsmitteln ausgefallen war. Der beim Eindampfen der organischen Lösungsmittel erhaltene Rückstand wurde längere Zeit im Vakuum auf 100° erhitzt. Auch danach ließ sich kein kristallisierbares Produkt gewinnen. Es hätte nämlich auch ein offenkettiges Kondensationsprodukt entstehen können, das sich erst durch Erhitzen zum Ring schließen läßt [22]:

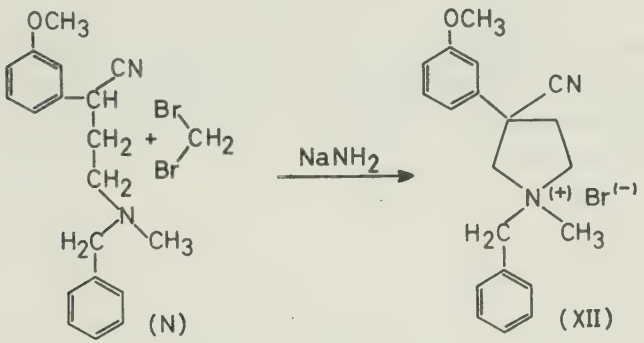


Die Versuche, substituierte ß-Amino-propionitrile bzw. 4-Amino-butanone-(2) mit α, ß-Dibromäthan und $NaNH_2$ zu Pyrrolidinderivaten zu kondensieren, waren also erfolglos geblieben. Wahrscheinlich läßt

sich diese Tatsache mit der Unbeständigkeit der M a n n i c h-Basen aus Benzylcyanid und Phenylaceton erklären, was auch von anderen Autoren in der Literatur verschiedentlich erwähnt wurde [23].

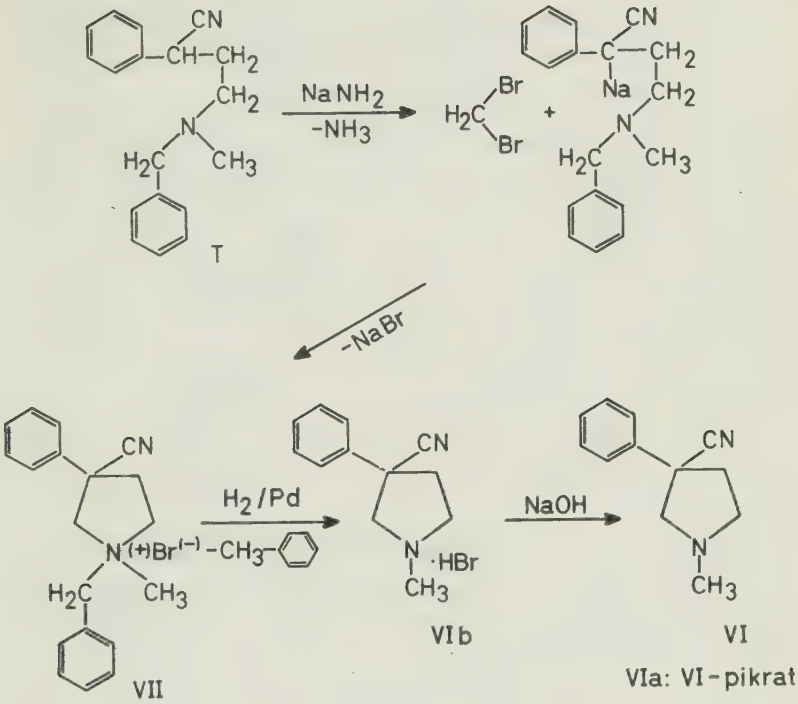
3.) Pyrrolidinringschluß mit Dibrommethan

Dieser Pyrrolidinringschluß wäre ebenfalls der von H. K a e g i und H. M i e s c h e r durchgeführten Ketobemidonsynthese [12] (s. S. 19) analog. Man müßte das dort verwendete α-(m-Methoxy-phenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril an Stelle von α, ß-Dibromäthan mit Dibrommethan zum Pyrrolidinring zu kondensieren versuchen:

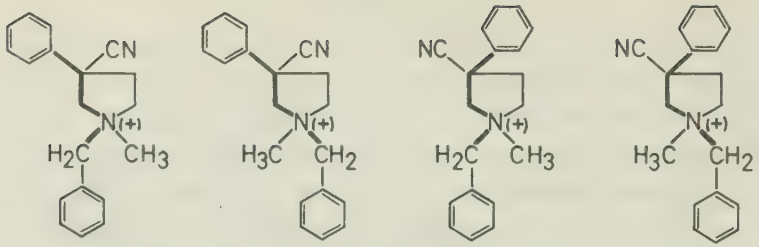


Beispiele derartiger Ringschlüsse mit geminalen Dihalogenalkanen konnten in der Literatur nicht gefunden werden. Damit erhob sich die Frage, ob die Beweglichkeit geminalen Halogens für diese Reaktion ausreichen würde.

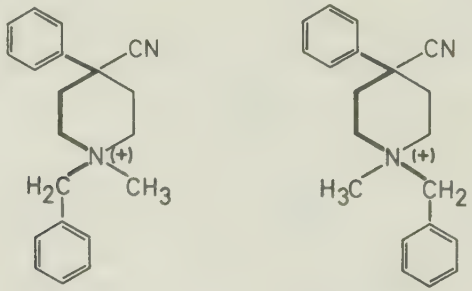
a) Der Pyrrolidinringschluß wurde durch Kondensation des bekannten α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitrils (T) [4] mit Dibrommethan in Gegenwart von 1 Mol $NaNH_2$ in abs. Äther als Lösungsmittel versucht. Dabei wurde zuerst aus T und $NaNH_2$ die Na-Verbindung von T gebildet, zu der unter Stickstoff und unter Eiskühlung Dibrommethan zugegeben wurde. Die Ringschlußreaktion wurde über 7 Stdn. fortgeführt: zuerst unter Eiskühlung, dann bei Raumtemperatur und schließlich bei Siedetemperatur. Auf diese Weise bildete sich das N-quartäre Pyrrolidiniumbromid VII, das während der Reaktion neben NaBr als kristalline Verbindung ausfiel. Durch Extraktion mit n-Butanol bzw. abs. Aceton [24] ließ sich VII vom NaBr trennen. Nach dem Eindampfen lag VII als zähflüssiger Rückstand (Rückstand 1) vor, der nach Lösen in abs. Acetonitril etwa zur Hälfte kristallisierte. Der kristallisierte und auch der im Acetonitril verbliebene nichtkristalline Anteil von VII - letzterer nach Entfernen des Acetonitrils - ließ sich durch katalytische Hydrierung in abs. Äthanol mit Palladiumchlorid unter Abspaltung der Benzylgruppe als Toluol in das N-tertiäre Nitril-hydrobromid VIb umwandeln:



Die schlechte Kristallisierbarkeit des N-quartären Nitrils VII, die nur aus abs. Acetonitril gelang und nur etwa zur Hälfte zu einem einheitlichen, kristallinen Produkt führte, könnte auf das Vorliegen von Isomeren zurückzuführen sein.



Bei analogen Verbindungen des Piperidins hat man zwei kristalline Isomere erhalten, die als cis-trans-Formen betrachtet wurden [12]:



Das obige, nach der Ringschluß-Methode erhaltene Nitril VI ist mit dem aus dem Ester B erhaltenen Nitril (S. 13) identisch, was durch die Elementaranalyse und den Mischschmelzpunkt beider Pikrate (VIa) bewiesen wurde.

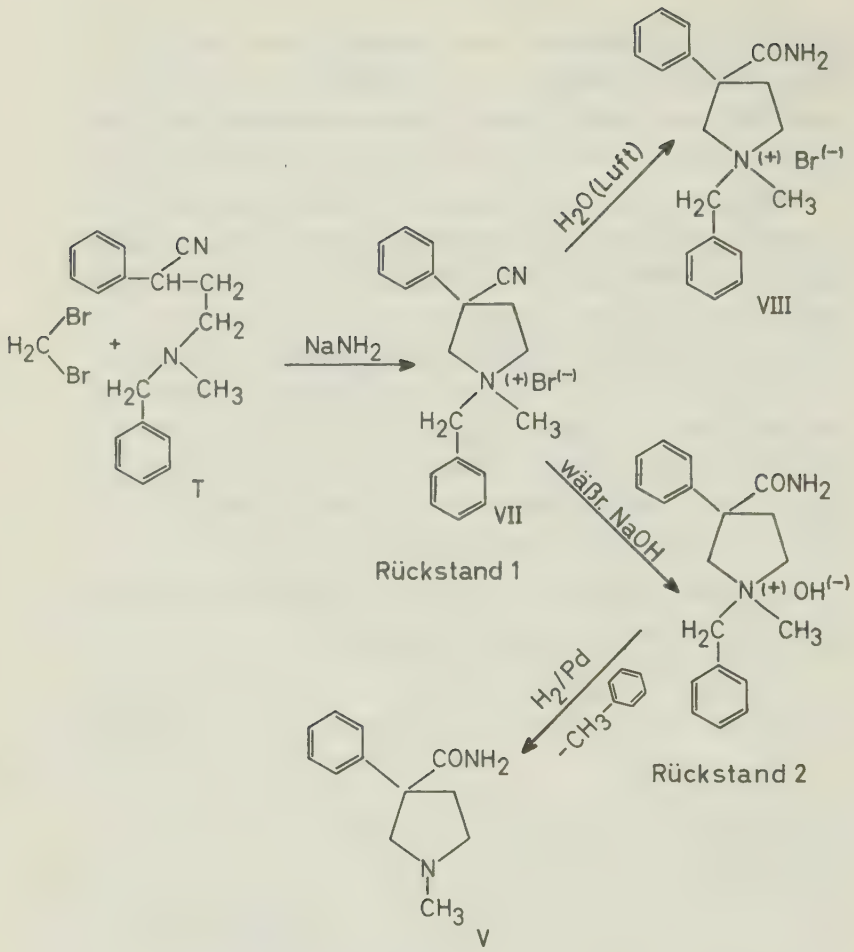
Wird die Ringschlußreaktion nicht unter größtmöglichem Ausschluß von Feuchtigkeit durchgeführt, so erhält man nach der Entbenzylierung mit H_2/Pd ein Gemisch aus dem N-tertiären Nitril VI und dem entsprechenden Säureamid V.

Diese Feuchtigkeitsempfindlichkeit des N-quartären Nitrils VII machte sich bei der Aufarbeitung des ersten Ringschlußversuches bemerkbar, der etwas anders aufgearbeitet wurde: Wie auf S. 25 beschrieben, wurde die N-quartäre Verbindung VII durch Extraktion mit n-Butanol vom NaBr getrennt. Nach dem Eindampfen hinterblieb ein zähflüssiger Rückstand (Rückstand 1), dessen Kristallisation zum damaligen Zeitpunkt noch nicht gelang. Die Hälfte des Rückstandes 1 wurde

längere Zeit stehengelassen. Nach mehreren Wochen war der Rückstand 1 durchkristallisiert. Der Kristallkuchen konnte aus Äthanol umkristallisiert werden. Aus den Analysenergebnissen ging hervor, daß diese kristalline Substanz das N-quartäre Säureamid VIII war.

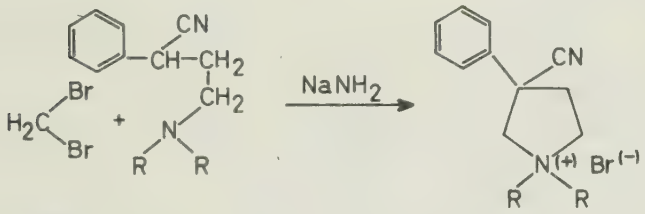
Die andere Hälfte des Rückstandes 1 wurde in wenig starker Lauge gelöst, um aus dem N-quartären Salz die N-quartäre Base freizusetzen. Sie ließ sich mit n-Butanol ausschütteln und blieb nach dem Eindampfen als zähflüssiger Rückstand 2 zurück. Dieser wurde zur Entbenzylierung in abs. Äthanol mit $PdCl_2$ hydriert. Der nach dem Eindampfen erhaltene Rückstand ließ sich aus Diisopropyläther umkristallisieren. Die kristalline Beschaffenheit und die Löslichkeit in Wasser wiesen darauf hin, daß es sich um das Säureamid V (S. 12) handeln könnte. Elementaranalyse und Mischschmelzpunkt mit dem nach S. 12 gewonnenen Amid bestätigten diese Annahme.

Die Reaktionen des eben beschriebenen ersten Versuches lassen sich durch nachfolgendes Schema wiedergeben:



Nach diesen Versuchen kann gesagt werden, daß die Nitrilgruppe von C^3-Nitrilen N-quartärer Pyrrolidiniumsalze leichter reagiert als die der entsprechenden N-tertiären Nitrile und schon durch Einwirkung von Luftfeuchtigkeit zu Säureamiden hydrolysiert. Die Nitrile N-quartärer Pyrrolidiniumsalze verhalten sich also in ihrer Reaktionsfähigkeit ähnlich wie die entsprechenden Piperidinderivate [20].

Da der Pyrrolidinringschluß mit Dibrommethan und dem Butyronitril T gelungen war, sollten weitere N-substituierte γ-Amino-α-phenyl-butyronitrile zu Pyrrolidiniumsalzen kondensiert werden. Unter den gleichen Reaktionsbedingungen gelangen auch die Ringschlüsse mit γ-(Dimethyl-amino)-α-phenyl-butyronitril [25] U und γ-(Diäthyl-amino)-α-phenyl-butyronitril [26] V :

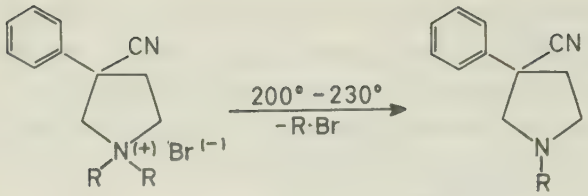


U : R = CH_3 IX : R = CH_3

V : R = C_2H_5 X : R = C_2H_5

Unterschiedlich war bei den Verbindungen IX und X lediglich die Löslichkeit und das Kristallisationsvermögen. Verbindung IX konnte nur mit n-Butanol vom NaBr getrennt und aus Äthanol/Äther kristallisiert werden. Verbindung X war in n-Butanol und tro. Aceton gut löslich; sie ließ sich jedoch nicht umkristallisieren.

Analog ähnlich strukturierten Piperidiniumsalzen [20] wurden die N-quartären Verbindungen IX und X zur Umwandlung in die N-tertiären Verbindungen längere Zeit im Vakuum auf 200-230° erhitzt. In beiden Fällen konnten in sehr geringer Ausbeute farblose Öle erhalten werden, die mit Pikrinsäure in Benzol oder Äthanol gut kristallisierbare Pikrate bildeten. Bei der N-Methyl-verbindung IX zeigte der Mischschmelzpunkt des erhaltenen Pikrats mit VIa (S. 13) keine Schmelzpunktsdepression. Die Analysenergebnisse des Pikrats der entsprechenden N-Äthyl-verbindung X bewiesen ebenfalls, daß die Reaktion im gewünschten Sinne verlaufen ist:



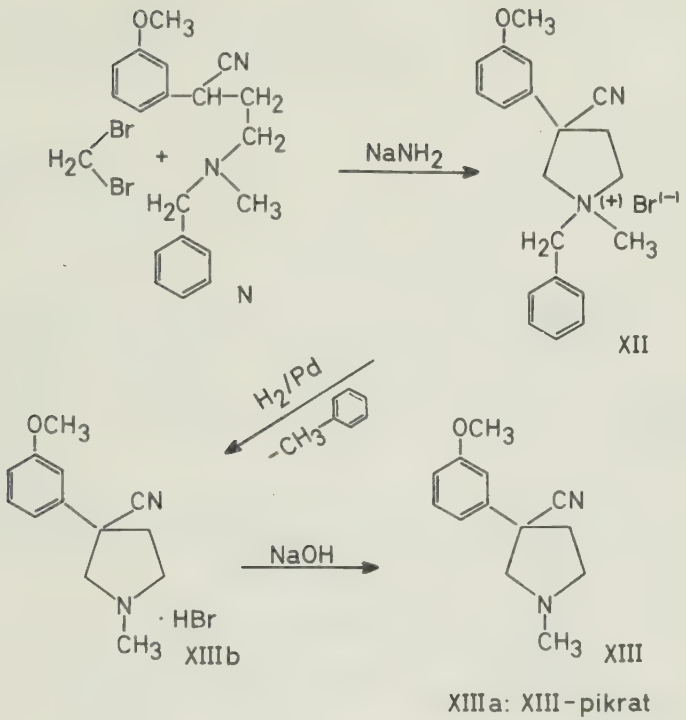
IX : R = CH_3 VI : R = CH_3 (VIa : VI-Pikrat)

X : R = C_2H_5 XI : R = C_2H_5 (XIa : XI-Pikrat)

Für die Darstellung von VI ist dieser Weg wegen zu geringer Ausbeute jedoch ungeeignet.

Um das Pyrrolidin-Analogon des Ketobemidons zu synthetisieren, wurde ein Ringschluß von γ-(N-Benzyl-N-methyl-amino)-α-(m-methoxyphenyl)-butyronitril [20] (N ; S. 19) mit Dibrommethan in Gegenwart von $NaNH_2$ versucht. Diese Kondensation glückte unter den bereits beschriebenen Versuchsbedingungen (S. 25) ebenfalls. Das N-quartäre Pyrrolidiniumsalz XII konnte mit tro. Aceton vom NaBr getrennt und aus abs. Acetonitril umkristallisiert werden.

Bei der Entbenzylierung von XII fiel das Hydrobromid des 1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidins (XIIIb) bereits während der katalytischen Hydrierung aus der äthanolischen Lösung aus, woraus leicht die freie Base XIII erhalten werden konnte. Die Reaktionen werden durch folgende Schema erläutert:



Während der Ringschlußreaktionen der substituierten γ-Amino-α-phenyl-butyronitrile T (S. 25/26) und Verbindung N (S.31) mit Dibrommethan und $NaNH_2$ zu den Pyrrolidiniumsalzen VII (S. 25) und XII (S. 31) in abs. Äther fielen immer diese Salze aus und konnten gemeinsam mit NaBr abfiltriert werden. Beim Eindampfen der ätherischen Filtrate entstanden jeweils ölige Rückstände, die fraktioniert destilliert wurden. Es ließen sich in beiden Fällen die Fraktionen a, b und c isolieren (s. Tabelle 1)

Tabelle 1

	R = H		R = OCH_3	
	Torr	°C	Torr	°C
Fraktion a	0,2	94-96	0,2	117
Fraktion b	1,3	195-200	0,3	195-205
Fraktion c	1,5	225-235	Destillationsrückst.	

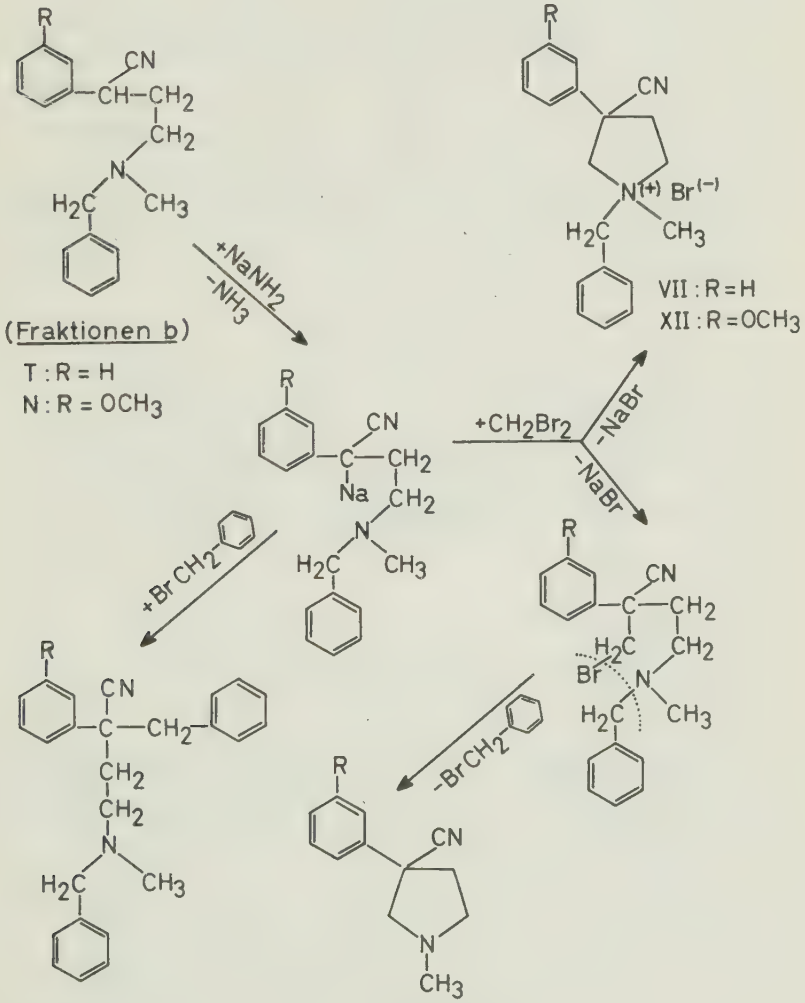
Die Fraktionen a waren farblose Öle, die mit Pikrinsäure in Benzol oder Äthanol gut kristalline Pikrate ergaben. Sie erwiesen sich als die N-tertiären Nitrile VI und XIII, wie durch Elementaranalyse der Pikrate und durch deren Mischschmelzpunkte mit VIa und XIIIa festgestellt wurde.

Bei den Fraktionen b handelte es sich um die Ausgangssubstanzen, die entsprechenden substituierten γ-Amino-α-phenyl-butyronitrile T und N.

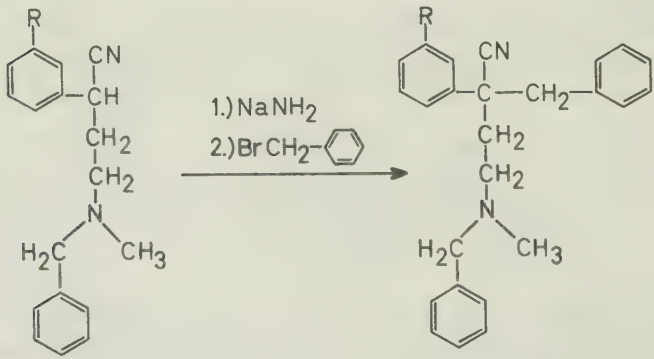
Von den Fraktionen c konnten durch Einleiten von HCl-Gas in ihre benzolischen Lösungen Hydrochloride hergestellt werden. Die Elementaranalysen lieferten die Summenformel $C_{25}H_{27}ClN_2$ und $C_{26}H_{29}ClN_2O$.

Während der Ringschlußreaktionen, die zu den N-quartären Pyrrolidinen VII und XII führten, waren auch N-tertiäre Pyrrolidine (Fraktionen a) entstanden. Die Bildung von N-tertiären Pyrrolidinen läßt sich so erklären, daß während des Ringschlusses teilweise Benzylgruppen vom Aminstickstoff abgespalten wurden. Diese Benzylgruppen konnten sich mit den noch nicht umgesetzten Na-Verbindungen der substituierten γ-Amino-α-phenyl-butyronitrile T und N zu den Verbindungen XIV und XV umsetzen. Die Verbindung mit der Summenformel $C_{25}H_{27}ClN_2$ könnte demnach die Struktur XIV und die mit der Sum-

menformel $C_{26}H_{29}ClN_2O$ die Struktur XV besitzen. Die Ringschluß- und die Nebenreaktionen lassen sich durch folgendes Formelschema wiedergeben:



Die Verbindungen der Fraktionen c XIV und XV sowie deren Hydrochloride XIVa und XVa sind bisher noch nicht beschrieben worden. Ihre Struktur konnte durch Synthese erbracht werden: Die Na-Verbindungen der γ-Amino-α-phenyl-butyronitrile T und N wurden in abs. Äther mit Benzylbromid umgesetzt. Die nach dem Eindampfen der ätherischen Lösungen erhaltenen Rückstände (Verb. XIV und XV) wurden durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in ihre benzolischen Lösungen in Hydrochloride übergeführt. Die Mischschmelzpunkte der auf diese Weise erhaltenen Hydrochloride zeigten mit den aus den Fraktionen c gewonnenen keine Schmelzpunktsdepression. Der Strukturbeweis für die Fraktionen c läßt sich formelmäßig wie folgt wiedergeben:

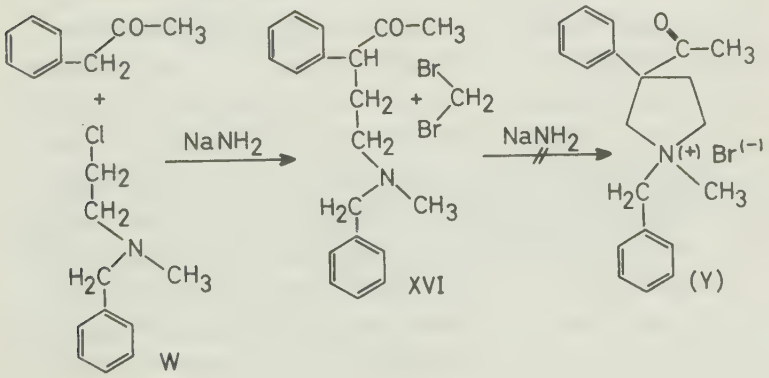


T : R = H
N : R = OCH_3

XIV : R = H (XIVa: XIV - HCl)
XV : R = OCH_3 (XVa: XV - HCl)

b) Da der Ringschluß der offenkettigen Nitrile mit Dibrommethan so zufriedenstellend verlaufen war, wurde auch ein Ringschluß mit dem zu T analogen, offenkettigen Keton und Dibrommethan versucht. Auf diese Weise würde man das gewünschte Keton in zwei Schritten erhalten, das bei Verwendung des Nitrils erst nach drei Stufen darstellbar wäre (das Nitril müßte noch grignardiert werden).

Das Keton XVI ist bisher noch nicht beschrieben worden. Es wurde in Anlehnung an eine von W i l s o n [27] ausgearbeitete Methode für ähnlich strukturierte Pentanone aus Phenylaceton und N-ß-Chloräthyl-N-benzyl-N-methyl-amin (W) in Gegenwart von $NaNH_2$ in ca. 50 %iger Ausbeute dargestellt. Mit dem Pentanon XVI und Dibrommethan wurden in Gegenwart von $NaNH_2$ Ringschlußversuche in den verschiedensten abs. organischen Lösungsmitteln und unter verschiedenen Reaktionsbedingungen unternommen. In keinem dieser Versuche konnte das erwartete Pyrrolidinderivat (Y) isoliert werden. Es ließ sich lediglich NaBr nachweisen; die Ausgangsverbindung, das Pentanon XVI wurde nach den Versuchen fast quantitativ zurückerhalten.



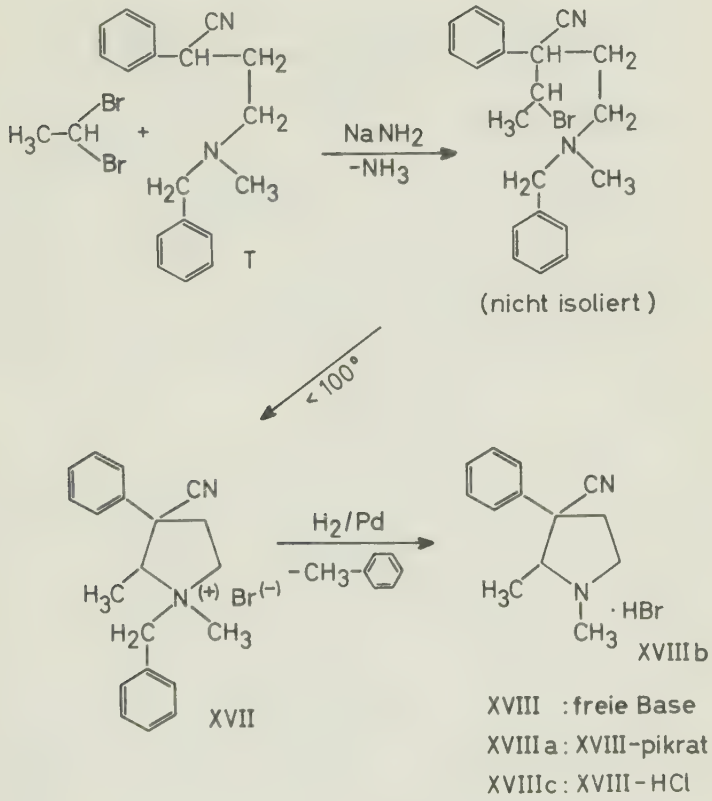
4.) Pyrrolidinringschluß mit α,α-Dibromäthan

In der Einleitung wurde erwähnt, daß sich die Verbindung D, das Prodilidin [6, 7a, b] (S. 6) bereits in klinischer Prüfung befindet. Verbindung D ist ein "umgekehrter Ester", der in 2-Stellung eine Methylgruppe trägt und die analgetische Wirkungsstärke des Codeins besitzt. Es war deshalb interessant festzustellen, in welcher Weise sich eine in 2-Stellung befindliche Methylgruppe bei (Pyrrolidinyl-(3))-ketonen pharmakologisch auswirkt. Über die bereits bekannten, in 2-Stellung methylierten (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketone F und G (S. 7 und unten) wurden in der Literatur keine pharmakologischen Aussagen gemacht.

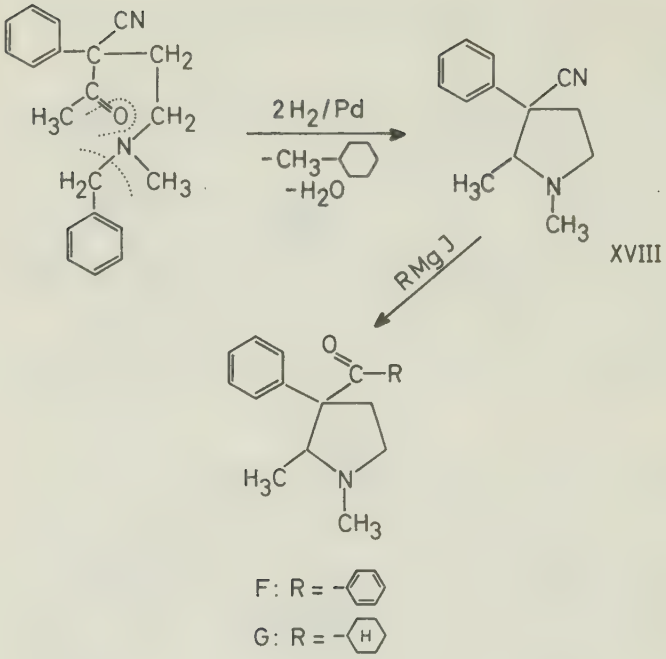
Daneben interessierte die Synthese von in 2-Stellung methylierten (Pyrrolidinyl-(3))-ketonen auch aus chemischen Gründen: In der zu ihrer Darstellung erforderlichen Ringschlußreaktion des α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitrils [25] (T) müßte nämlich statt Dibrommethan α,α-Dibromäthan verwendet werden, das dadurch über seine Brauchbarkeit für derartige Ringschlüsse Aufschluß geben würde.

Der Ringschluß von T mit α,α-Dibromäthan in Gegenwart von $NaNH_2$ gelang unter den bereits bekannten Reaktionsbedingungen (S. 25). Während der Reaktion entstand auch hier ein kristalliner Niederschlag, der jedoch nur aus NaBr bestand. Das in der ätherischen Lösung befindliche, nach Abdestillieren des Äthers als zähflüssiges Öl zurückbleibende Produkt, verfestigte sich beim Erhitzen auf 100° im Wasserstrahlvakuum und konnte aus Äthanol umkristallisiert werden. Offenbar lag in der ätherischen Lösung ein noch nicht cyclisiertes Produkt vor, das erst beim Erhitzen zum Pyrrolidiniumring (XVII) geschlossen wurde. Durch katalytische Entbenzylierung von XVII nach der auf S. 25 beschriebenen Weise konnte das Hydrobro-

mid des N-tertiären Nitrils XVIIIb und daraus leicht das Nitril XVIII dargestellt werden:

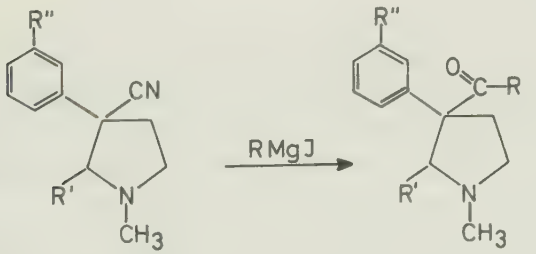


Das Nitril XVIII wurde auf anderem Wege bereits früher von F. B e r g e l et al. [4] als Zwischenstufe zur Darstellung der Ketone F und G erhalten, die wie folgt ausgeführt wurde:


CN
C
CH2
C
H3C
O
CH2
N
H2C
CH3
2 H2/Pd
-CH3
-H2O
CN
H3C
N
CH3
XVIII
RMgJ
O
C—R
H3C
N
CH3
F: R = -
G: R = -
H

Abschnitt III : Grignardierung von 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrilen zu (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen.

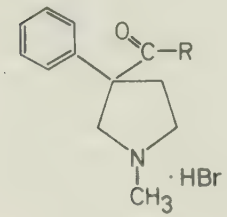
Aus den bisher synthetisierten 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrilen VI (S. 13 und S. 25/26), XIII (S. 31) und XVIII (S. 37/38) ließen sich nach G r i g n a r d alle gewünschten Ketone auf folgende Weise leicht gewinnen: Wie die ähnlich strukturierten 4-Phenyl-4-cyano-piperidine [28] reagieren auch die N-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidine mit Grignardreagentien recht träge. Deshalb wurde das Grignardreagenz mit dem Nitril vier Stunden ohne Lösungsmittel auf 110-115° erhitzt und das Reaktionsprodukt anschließend drei Stunden mit 4n HCl unter Rückfluß gekocht:



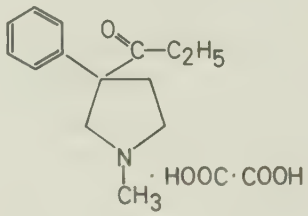
Es wurden folgende Ketone dargestellt:

XIX : R = CH_3 , R' = H , R" = H
XX : R = C_2H_5 , R' = H , R" = H
XXI : R = C_6H_5 , R' = H , R" = H
XXII : R = CH_3 , R' = CH_3 , R" = H
XXIII : R = C_2H_5 , R' = CH_3 , R" = H
XXIV : R = C_2H_5 , R' = H , R" = OCH_3

Von den Ketonen XIX und XXI ließen sich durch Eindampfen mit wäßriger HBr-Lösung die Hydrobromide XIXa und XXIa darstellen. Von XX konnte mit wasserfreier Oxalsäure in Äthanol / Äther das saure Oxalat XXa erhalten werden:



XIXa : R = CH_3
XXIa : R = C_6H_5



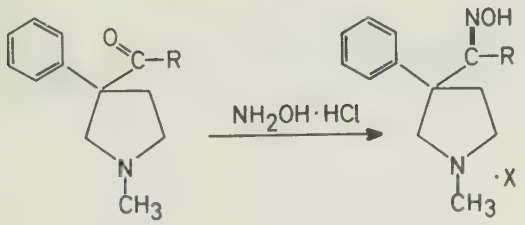
XXa

Von den Ketonen XXII, XXIII und XXIV ließen sich keine kristallisierbaren Salze herstellen. Um trotzdem pharmakologische Untersuchungen ausführen zu können, wurden diese Ketone durch Zusatz der äquivalenten Menge n/1o HCl in Lösung gebracht.

Zum Nachweis der Keto-Gruppe wurden spezifische Reaktionen durchgeführt, wobei erwähnt sei, daß von analogen Piperidinylketonen nur das Oxim des Phenyl-(1-methyl-4-phenyl-piperidinyl-4)-ketons bekannt ist [29].

Von den Ketonen XIX, XX und XXI gelang es, mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Alkohol und Pyridin die entsprechenden Oxime XXV, XXVI und XXVII darzustellen. Nach zweistündigem Sieden wurde das Reaktionsgemisch zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit wäßrigem konz. Ammoniak versetzt. Dabei fielen die Oxime aus und konnten aus Wasser oder wäßrigem Alkohol umkristallisiert werden [30]. Auf diese Weise wurde von XXI das Oxim XXVII und von

XIX bzw. XX die Oxime als Hydrochloride XXV bzw. XXVI erhalten:

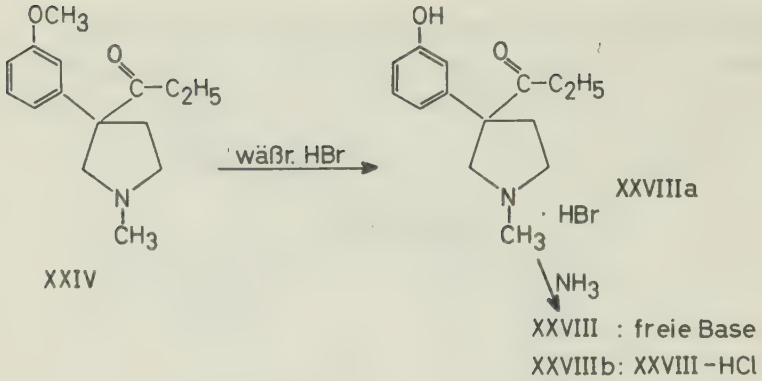


XIX	:	$R = CH_3$	XXV	:	$R = CH_3$, X = HCl
XX	:	$R = C_2H_5$	XXVI	:	$R = C_2H_5$, X = HCl
XXI	:	$R = C_6H_5$	XXVII	:	$R = C_6H_5$, X = -

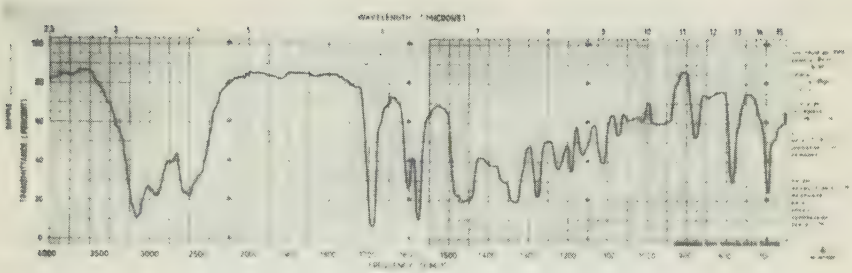
Die Basizität der Alkyl-Ketone ist demnach offenbar größer als die der Aryl-Ketone, denn mit konz. Ammoniak konnten die Hydrochloride der Oxime der Alkyl-Ketone nicht in die entsprechenden freien Basen übergeführt werden.

Von den Ketonen XXII, XXIII und XXIV konnten auch nach vielfach veränderten Reaktionsbedingungen keine Oxime isoliert werden. Versuche zur Darstellung von Semicarbazonen, Thiosemicarbazonen, Phenylhydrazonen, p-Nitro- und 2.4-Dinitro-phenylhydrazonen dieser Ketone mißlangen ebenfalls, wobei erwähnt sei, daß auch vom Ketobemidon keine entsprechenden Derivate beschrieben wurden.

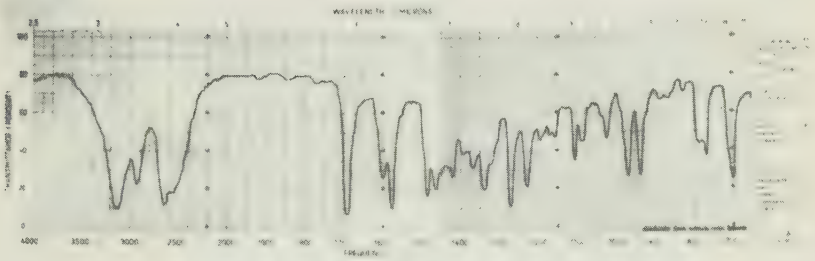
Zur Darstellung des Pyrrolidin-Analogons des Ketobemidons (z.B.: Cliradon$^{(R)}$; S. 8) mußte die Methoxy-Gruppe in XXIV gespalten werden. Diese Ätherspaltung gelang durch Kochen von XXIV in konz. wäßriger Bromwasserstoffsäure:



Aus der wäßrigen Lösung wurde nach dem Eindampfen die kristalline Verbindung XXVIIIa erhalten. Mit konz. Ammoniak ließ sich die freie Base XXVIII gewinnen, die ätherlöslich und wegen ihres phenolischen Charakters auch alkalilöslich ist. Das Rohprodukt von XXVIII konnte durch Vakuumsublimation als zähe, nicht kristallisierbare Substanz in analysenreine Form übergeführt werden, deren Elementaranalyse die richtigen Werte ergab. Die I. R. -Spektren des Hydrochlorids von XXVIII (= XXVIIIb) und Ketobemidon (HCl) sind fast identisch. Es ist deutlich eine C = O -Bande bei 1690 cm^{-1} (Ketobemidon 1690cm^{-1}) zu erkennen. Die phenolische OH-Gruppe ist in beiden Verbindungen nur schwach angedeutet (XXVIIIb : 3340 cm^{-1} ; Ketobemidon: 3340 cm^{-1}).

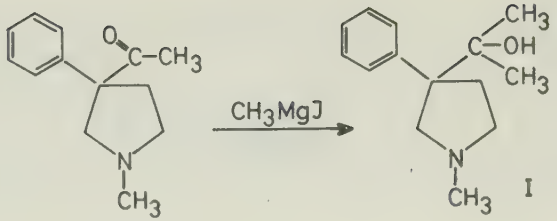


Verbindung XXVIII b (in KBr)



Ketobemidon (-HCl) (in KBr)

Das Keton XIX wurde mit CH_3MgJ umgesetzt, und es wurde - wie beabsichtigt - der tertiäre Alkohol I (S. 10) erhalten. Als Nebenprodukt fiel das Hydrojodid Ib an, das als schwer lösliche Verbindung aus der salzsauren Lösung während der Aufarbeitung ausfiel. Der Mischschmelzpunkt des nach dieser Reaktion erhaltenen Hydrochlorids mit dem aus dem Ester B erhaltenen (S. 10) zeigte keine Schmelzpunktsdepression. Durch diese Reaktion wurde eindeutig bewiesen, daß die durch Ringschluß mit Dibrommethan erhaltenen Verbindungen die gewünschte Pyrrolidinstruktur besitzen.



XIX

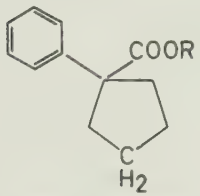
I

Ia: I-HCl

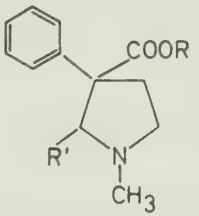
Ib: I-HJ

Abschnitt IV : Darstellung von [2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl]-estern der 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäuren-(3)

In der Einleitung wurde erwähnt, daß Pyrrolidinderivate oft ähnliche pharmakologische Eigenschaften besitzen, wie sie ihre Piperidinanalogen aufweisen. Ebenso führt oft der Ersatz einer $-CH_2-$ Gruppe durch -O-, -S-, -NH- und $=N-CH_3$ zu Verbindungen mit gleicher oder ähnlicher pharmakologischer Wirksamkeit. Demnach läßt auch der Austausch eines Cyclopentanringes, wie z. B. im Pentoxyverin (in Deutschland als Hustenmittel Sedotussin(R) bekannt), mit einem N-methylierten Pyrrolidinring ähnliche pharmakologische Eigenschaften vermuten.



Pentoxyverin



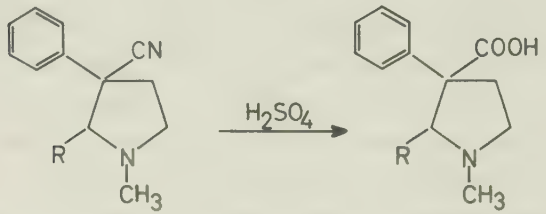
Pyrrolidin - Analogon

R = $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-N-(C_2H_5)_2$

R' = H , CH_3

Die Darstellung von Verbindungen dieser pharmakologisch interessanten Stoffklasse, nämlich von hustenstillenden Arzneimitteln, ließe sich durch Veresterung des 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanols [31] mit 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäuren-(3) leicht erreichen. Eine der für diese Synthese benötigten Säuren (Verb. II , S. 11) wurde ohnehin im Verlauf vorliegender Arbeit hergestellt. Durch Verseifen der entsprechenden Nitrile (VI und XVIII) könnten die benötig-

ten Säuren auf kürzerem Wege hergestellt werden. Die Darstellung dieser Säuren aus ihren Nitrilen gelang durch Kochen mit 2n H_2SO_4 ohne Schwierigkeiten:

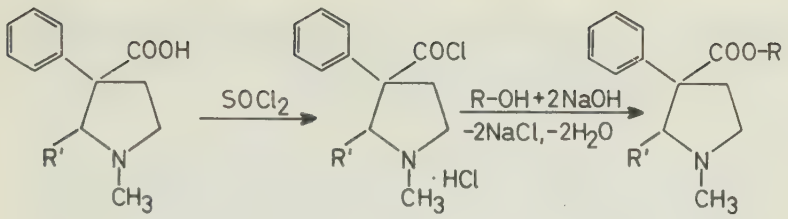


VI : R = H
XVIII : R = CH_3

II : R = H
XXIX : R = CH_3

Mit der Darstellung von Verbindung II auf diesem Wege ist gleichzeitig ein weiterer Beweis für die Pyrrolidinringstruktur durch Kondensation mit Dibrommethan erbracht worden.

Aus den Säuren II und XXIX konnten mit Thionylchlorid die Säurechlorid-hydrochloride III und XXX erhalten werden. Diese wurden in abs. Acetonitril gelöst und durch mehrstündiges Erhitzen mit 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanol [31] umgesetzt. Aus den Lösungen ließen sich die Hydrochloride der Ester XXXI und XXXII nicht isolieren. Es wurden deshalb die freien Ester hergestellt. Beide Ester waren hochsiedende Flüssigkeiten, die mit Pikrinsäure in Äthanol nach längerem Stehen gut kristallisierende Pikrate ergaben. Um pharmakologische Testungen ausführen zu können, wurden die Ester XXXI und XXXII mit der äquivalenten Menge n/1o HCl in Lösung gebracht.



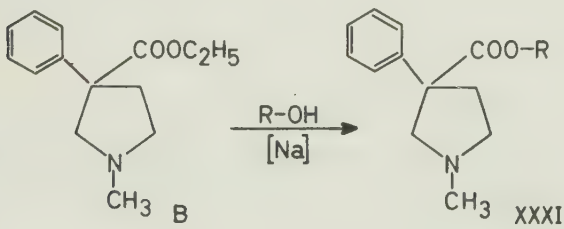
II : R' = H
XXIX : R' = CH_3

III : R' = H
XXX : R' = CH_3

XXXI : R'=H
XXXIa : XXXI-dipikrat
XXXII : R'= CH_3
XXXIIa: XXXII-dipikrat

R = $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$

Die Darstellung von XXXI gelang auch durch Umesterungsreaktionen des bekannten Äthylesters B [4] (S. 5) mit 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanol und metallischem Na als Katalysator. Nach fraktionierter Destillation des Reaktionsgemisches konnte aus der Fraktion Kp_{11} = 220-230° in Äthanol ein Pikrat hergestellt werden. Der Mischschmelzpunkt dieses Pikrats mit dem aus dem Säurechlorid III durch Veresterung erhaltenen zeigte keine Schmelzpunktsdepression.



XXXIa: XXXI-dipikrat

R = $-(CH_2)_2-O-(CH_2)_2-N(C_2H_5)_2$

Abschnitt V : Pharmakologische Untersuchung der dargestellten Alkohole, Ester und Ketone.

Das Ziel dieser Arbeit war die Synthese von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen, bei denen aus den in der Einleitung erwähnten Gründen eine analgetische Wirksamkeit vermutet wurde. Die Darstellung der beabsichtigten Verbindungen ist ausnahmslos gelungen. Es wurden informierende pharmakologische Untersuchungen dieser Verbindungen im Tierversuch - den vorhandenen Substanzmengen entsprechend - durchgeführt. Sämtliche Verbindungen wurden außer auf die vermutete pharmakologische Wirksamkeit auch auf ihre akute Toxizität und ihr allgemeines Wirkungsbild geprüft.

Getestet wurden die Ketone XIX, XX, XXI, XXII, XXIII, XXIV und XXVIII, der tertiäre Alkohol I und das Nitril XVIII auf analgetische (s. Tabelle 2) und die beiden Pentoxyverin-Analogen XXXI und XXXII auf antitussive Wirksamkeit. Wegen der in den meisten Fällen nur geringen zur Verfügung stehenden Menge an Testsubstanz war die Anzahl der Testversuche beschränkt. Von den analgetisch oder antitussiv wirksamen Substanzen wurde die akute i.v. Toxizität (DL 50) an jeweils 5-6 Gruppen mit je 7 Mäusen nach K ä r b e r [32] bestimmt (Beobachtungszeit 2 Stunden).

A. Prüfung auf analgetische Wirkung

Die analgetische Wirksamkeit wurde an Gruppen von 10 Mäusen durch thermische Reizung im modifizierten Schwanz [33] - und im Heiß-Platten-Test [34] geprüft:

Im Schwanztest [33] wurde den Tieren eine elektrisch beheizte Drahtschlinge (60° C warm) maximal 3 Sekunden lang auf das äussere Drittel des Schwanzes gleichmäßig angedrückt. Da bei den unbehandelten Tieren innerhalb 3 Sekunden eine Abwehrreaktion erfolgte,

wurde die Testsubstanz als analgetisch wirksam bezeichnet, wenn das damit behandelte Tier nicht innerhalb von 3 Sekunden reagierte. Die erste Prüfung wurde 30 Min. und weitere Prüfungen wurden 45, 60, 75, 90 und 120 Minuten nach der subcutanen (s.c.) Verabreichung der wäßrigen Lösung der Testsubstanz vorgenommen. Es wurde der Prozentsatz der nicht reagierenden Tiere pro Versuchsgruppe ermittelt.

Im Heiß-Platten-Test [34] setzte man die Versuchstiere auf eine beheizte Platte von 56° C und beobachtete ihr Verhalten. Es wurden zunächst zweimal in Abständen von 10 Minuten die Zeiten bestimmt, nach denen die unbehandelten Tiere ihre Vorderpfoten zum ersten Male anhoben und beleckten und dann erneut die Reaktionszeiten nach subcutaner Injektion der Testsubstanzen. Die Messungen erfolgten in den schon oben angegebenen Intervallen. Der Durchschnittszeitwert der beiden Kontrollmessungen aller unbehandelten Tiere einer Versuchsgruppe wurde als Bezugswert gewählt, mit dem die Durchschnittswerte der Testmessungen verglichen wurden.

Als Vergleichssubstanzen dienten bei den Prüfungen auf Analgesie Codein, Ketobemidon (z.B. Cliradon(R)) und Pethidin (z.B. Dolantin (R)). Vergleichswerte von Morphin und Methadon (z.B. Polamidon(R)) wurden der Literatur entnommen [35].

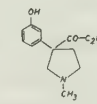
Die Substanzen I, XXII, XXIII, XXIV und XXVIII zeigten in einer Dosierung von 10 mg/kg Körpergewicht s.c. bereits eine geringe analgetische Wirkung; bei 100 mg/kg war die Reaktionszeit auf das Doppelte bis 3,5-fache verlängert. Die Verbindungen XVII und XIX ließen jedoch erst bei höherer Dosierung (50-300 mg/kg, s.c.) eine schwache analgetische Wirkung erkennen. Bei allen Verbindungen konnten in Dosierungen von 100 mg/kg (s.c. bzw. i.p.) schon Nebenwirkungen festgestellt werden, die sich hauptsächlich in einer Steigerung der Spontanmotilität und in Springkrämpfen der Versuchstiere äußerten.

Die Verbindungen XXIV und XXVIII verursachten dabei auch noch einen erhöhten Speichelfluß und nach Verabreichung von Verbindung XXVIII war deutlich das Straub-Phänomen (typische S-förmige Schwanzhaltung wie bei Morphin) zu beobachten.

Die Prüfung der analgetisch wirksamen Verbindungen I, XXII, XXIII, XXIV und XXVIII auf ihre akute Toxizität bei i.v. Injektionen ergab, daß die DL 50 zwischen 17 mg und 54 mg/kg lag. Zum Vergleich dienten die DL 50-Werte der oben erwähnten Verbindungen (Morphin, Codein usw.) [35].

In der nachfolgenden Tabelle 2 sind die Chiffren der Verbindungen (Spalte I), ihre Strukturformeln (Spalte II), die analgetische Wirksamkeit (Spalte III), die akute Toxizität (DL 50) (Spalte IV) und der therapeutische Index Q (Spalte V = Spalte IV : Spalte III) zusammengestellt. Die Angaben für Wirksamkeit und Toxizität sind Absolutwerte. Obwohl die im Tierversuch ermittelten Werte für analgetische Wirksamkeit wegen der geringen Zahl der Versuche nur als grobe Näherungswerte angesehen werden dürfen, sind sie in ihrer Relation zu bekannten Substanzen zu beurteilen versucht worden.

Tabelle 2

I Chiffre	II Formel	III minimale analget. Wirksamkeit (mg/kg. s.c.)	IV Toxizität (DL 50) (mg/kg i.v.)	V Therapeutischer Index Q Spalte IV / Spalte III
B		9,0	22,1	2,5
I		8,0	37,9	4,7
XVIII		wirkungslos	-	-
XIX		wirkungslos	-	-
XX		wirkungslos	toxisch	-
XXI		wirkungslos	toxisch	-
XXII		12,0	16,6	1,3
XXIII		10,0	17,8	1,8
XXIV		10,0	33,2	3,3
XXVIII		8,0	53,6	6,6
Morphin		0,8	230,0	290
Codein		8,0	85,0	10,6
Pethidin		5,5	50,0	9,1
Ketobemidon		0,4	18,0	45,0
Methadon		0,5	20,0	40,0

Aus der Tabelle 2 ersieht man, daß von den neuen Substanzen die Verbindungen I, XXIV und XXVIII die größte analgetische Wirkung aufweisen. Die Toxizität dieser Verbindungen ist im Vergleich zum Ketobemidon relativ gering. Morphin und Codein jedoch sind wesentlich weniger giftig. Wie erwartet hat Verbindung XXVIII - das Pyrrolidin-Analogon des Ketobemidons - die beste analgetische Wirksamkeit; sie zeigt außerdem die geringste Toxizität und den günstigsten therapeutischen Index unter den neu hergestellten Verbindungen. Überraschenderweise war der tertiäre Alkohol I von gleicher analgetischer Wirkungsstärke bei nur wenig höherer Toxizität als Verbindung XXVIII. Die beiden in 2-Stellung methylierten Verbindungen XXII und XXIII sind zwar analgetisch wirksam, haben jedoch eine größere Toxizität als die vorgenannten Verbindungen. Ein Vergleich mit den in der Tabelle 2 unten angegebenen Bezugssubstanzen zeigt, daß Verbindung XXVIII die gleiche analgetische Wirkungsstärke wie Codein besitzt. Sie ähnelt in Wirksamkeit, Toxizität und therapeutischem Index jedoch mehr dem Pethidin.

B. Prüfung auf antitussive Wirkung

Die Prüfung der Verbindungen XXXI und XXXII erfolgte im Hustentest nach B i c k e r m a n n und B a r a c h [36] an Gruppen von je 10 Meerschweinchen und nach D o m e n j o z [37] an einzelnen Katzen. Wie bei den Analgesietesten gestatteten auch hier die nur orientierenden Prüfungen keine endgültigen Aussagen.

Im Meerschweinchentest [36] wurden die Versuchstiere, die sich unter einer Glasglocke (6 l Inhalt) befanden, durch Versprühen einer 30 %igen Zitronensäurelösung (0,3 ml/Min.; max. Teilchengröße 5 μ) zum Husten gereizt. Es wurde die Zeit bestimmt, nach der die unbehandelten Tiere zum ersten Male husteten; der gefundene Durchschnittszeitwert aller unbehandelten Versuchstiere einer Gruppe diente als Bezugswert. Die Wirksamkeit der s.c. verabreichten Testsubstanzen

zeigte sich in der Verlängerung der Zeit bis zum Auftreten des ersten Hustenstoßes.

Der zweite Hustentest [37] wurde an narkotisierten Katzen (Urethan; 1,2 g/kg i.p.) vorgenommen, deren rechter oberer Larynxnerv elektrisch gereizt wurde (Rechteckstromstöße : 2 V , 50 msec., 10 Hz , 3 sec. Dauer, 3 und 10 Min.-Intervalle). Die Thoraxbewegungen wurden mechanisch am Rußkymographen aufgezeichnet; außerdem wurde der Blutdruck blutig aus der Femoralarterie registriert. Die Testsubstanzen wurden in wäßriger Lösung i.v. verabreicht. Die erste Prüfung wurde nach Abklingen der Blutdruckreaktion vorgenommen, alle weiteren Prüfungen erfolgten dann in Abständen von je 3 bzw. 10 Minuten.

Als Vergleichssubstanzen dienten bei den Prüfungen auf antitussive Wirkung Codein und Pentoxyverin.

Im Meerschweinchentest zeigten Codein, Pentoxyverin und XXXI ungefähr die gleiche und Verbindung XXXII eine geringere antitussive Wirksamkeit. Dagegen war im Katzentest Codein wirksamer als Pentoxyverin und XXXI ; auch hier besaßen die beiden letzten Verbindungen wiederum etwa die gleiche Wirkungsstärke; Verbindung XXXII zeigte in diesem Test ebenfalls die schwächste Wirkung.

Die im Mäuseversuch gefundenen Toxizitäten (ermittelt durch die i.v. DL 50) von Codein, Pentoxyverin, XXXI und XXXII verhielten sich wie 1 : 4 : 2 : 2,5 , woraus hervorgeht, daß die Verbindungen XXXI und XXXII ungiftiger als die Bezugssubstanz Pentoxyverin, jedoch toxischer als Codein sind.

Aus der Prüfung von antitussiver Wirksamkeit und Toxizität ergab sich, daß der therapeutische Index von Codein am günstigsten, der von XXXI etwas schlechter, der vom Pentoxyverin noch ungünstiger und der von XXXII am schlechtesten war; sie verhielten sich zahlenmäßig in der eben beschriebenen Reihenfolge annähernd wie 4 : 2 : 1 : 0,5.

Herrn Dr. med. H. Antweiler sei an dieser Stelle herzlichst gedankt für die Anleitung bei der Durchführung der pharmakologischen und toxikologischen Prüfungen.

Experimenteller Teil

1-Methyl-3-phenyl-3-(2'-hydroxy-propyl-(2'))-pyrrolidin (I), -hydrochlorid (Ia), -hydrojodid (Ib)

a) Aus 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-pyrrolidin (B):

Aus 2,3 g (99 mMol) Mg-Spänen und 9,1 g (64 mMol) Methyljodid wird in abs. Äther das Grignard-Reagenz hergestellt. 5 g (21 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-pyrrolidin (B) [4] - gelöst in 10 ml abs. Äther - werden zu der Grignard-Lösung zugetropft. Nach dem Abdestillieren des Äthers wird der zähflüssige Rückstand 4 Stdn. auf 110-115° erhitzt. Danach versetzt man in der Kälte mit 60 ml 4n HCl und erhitzt 3 Stdn. zum Sieden. Die salzsaure Lösung wird nun mit Ammoniak bis pH = 10 versetzt und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 wird die ätherische Lösung im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (die freie Base I) destilliert bei 8 Torr und 135-140°.

Ausbeute : 2,0 g (43 % d. Th.) n_D^{20} = 1,5355 .

0,5 g des farblosen Destillats (= Base I) werden in 2 ml abs. Äther gelöst. In die ätherische Lösung leitet man trockenes HCl-Gas ein und destilliert den Äther nach erfolgter Kristallisation ab. Der Rückstand wird in abs. Äthanol gelöst und die Lösung mit abs. Äther überschichtet. Das Hydrochlorid Ia fällt in Form farbloser monokliner Kristalle aus.

Ausbeute : 0,33 g (45 % d. Th.) Fp.: 232-235°

$C_{14}H_{22}ClNO$ MG : 255,79

ber. % :	C 65,74	H 8,67	Cl 13,86
gef. % :	65,28	8,49	14,08

b) Aus 1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XIX):

Aus 0,93 g (38 mMol) Mg-Spänen und 3,6 g (25 mMol) Methyljodid wird in abs. Äther das Grignard-Reagenz hergestellt. Zu dieser Grignardlösung werden 4,0 g (20 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XIX) - gelöst in 10 ml abs. Äther - zutropfen gelassen. Man führt die Reaktion unter den zuvor unter a) beschriebenen Bedingungen durch. Beim Versetzen mit 50 ml 4n HCl in der Kälte fällt das Hydrojodid Ib in Rhomben aus. Dieses wird abgesaugt und aus Äthanol/Äther umkristallisiert.

Ausbeute : 0,4 g (5,9 % d. Th.) Fp.: 193-196°

$C_{14}H_{22}JNO$ MG: 347,24

ber. % :	C 48,43	H 6,39	J 36,56
gef. % :	48,71	6,38	36,79

Das salzsaure Filtrat wird ammoniakalisch gemacht und mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen der ätherischen Lösung mit Na_2SO_4 wird der Äther abdestilliert; der ölige Rückstand (freie Base I) geht bei 8 Torr und 135-140° in einer Ausbeute von 2,8 g = 82 % d. Th. (bezogen auf XIX) über. Das durch Einleiten von trockenem HCl-Gas in die ätherische Lösung der destillierten freien Base I erhaltene Hydrochlorid schmilzt bei 232-235° und gibt mit dem nach a) hergestellten Hydrochlorid keine Schmelzpunktsdepression.

1-Methyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (II) und -hydrochlorid (IIa)

a) Aus 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-pyrrolidin (B) :

5,0 g (2,1 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-pyrrolidin (B) [4] werden in 60 ml 2 n H_2SO_4 gelöst und 5-6 Stdn. zum Sieden erhitzt. Die SO_4^{--}-Ionen werden bei ca. 80° mit der äquivalenten Menge Barytwasser ausgefällt und abgesaugt. (Ein event. entstehender Überschuß an Ba^{++}-Ionen muß durch tropfenweise Zugabe von verd. H_2SO_4 quantitativ ausgefällt werden). Das Filtrat hat einen pH-Wert von 7,8 - 7,9 (isoelektrischer Punkt der Säure II) und wird im Vakuum bis fast zur Trockne eingedampft. Beim Stehen über Nacht scheiden sich farblose Täfelchen aus, die in Methanol gelöst und mit einer aus gleichen Teilen bestehenden Äther-Petroläther-Lösung ausgefällt werden.

Ausbeute : 2,9 g (66 % d. Th.) Fp. : 269-271° (Zers.)

$C_{12}H_{15}NO_2$ MG : 205,26

ber. % :	C 70,21	H 7,37	N 6,82
gef. % :	70,11	7,56	7,09

Anmerkung: Die Verseifung des Esters B gelingt auch durch mehrstündiges Kochen mit Barytwasser oder verd. NaOH. In beiden Fällen muß die Reaktionslösung genau auf pH = 7,8 - 7,9 mit verd. H_2SO_4 eingestellt werden.

b) Aus 1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (VI):

0,5 g (2,68 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (VI) werden mit 20 ml 2n H_2SO_4 20 Stdn. am Rückflußkühler erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird wie zuvor unter a) beschrieben aufgearbeitet. Man erhält die Säure II als farblose Täfelchen vom Schmelzpunkt Fp. 269-271°, die mit der nach a) hergestellten Säure keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

Ausbeute : 0,1 g (18 % d. Th.).

Zur Darstellung des Hydrochlorids IIa wird trockenes HCl-Gas in eine Suspension der Säure II in abs. Benzol eingeleitet. Nach ca. 2 Stdn. fallen derbe Kristalle aus, die aus Äthanol/Äther umkristallisiert werden. Fp.: 192-193°.

1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-chlorid-hydrochlorid (III); Hydrochlorid des 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-(p-nitrobenzyl)-esters (IV)

0,3 g (0,15 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (II) werden mit 5 ml Thionylchlorid 1 Stde. lang zum Sieden erhitzt. Die Lösung wird dann im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei ein kristalliner, hygroskopischer Rückstand, das Hydrochlorid des 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäurechlorids-(3) (III) entsteht. III wird in trockenem Benzol oder Toluol suspendiert, mit 0,3 g (0,2 mMol) p-Nitrobenzylalkohol versetzt und 10-12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Beim Stehen über Nacht tritt Kristallisation ein. Die Kristalle (Verb. IV) werden aus Äthanol/Äther umkristallisiert. Man erhält Rhomben vom Fp. 166°.

Ausbeute : 0,35 g (64 % d. Th.) Fp.: 166°

$C_{19}H_{21}ClN_2O_4$ MG: 376,85

ber. % :	C 60,55	H 5,62	Cl 9,41	N 7,43
gef. % :	60,16	5,58	9,40	7,82

1-Methyl-3-phenyl-3-carboxamido-pyrrolidin (V)

0,1 g (0,49 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (II) werden mit 3 ml Thionylchlorid 1 Stde. zum Sieden erhitzt; danach wird die Lösung im Vakuum zur Trockene eingedampft. Den kristallinen, hygroskopischen Rückstand (Hydrochlorid des Säurechlorids = III) löst man in 5 ml abs. Acetonitril und trägt dies e Lösung in 10 ml konz. Ammoniak ein. Dann wird im Vakuum zur Trockne eingedampft und der Rückstand mit 3 ml gesättigter Sodalösung versetzt. Man extrahiert das Amid V zweimal mit Chloroform und dampft die Chloroformlösung nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 zur Trockne ein. Beim Verreiben des Rückstandes mit Diisopropyläther tritt Kristallisation ein. Aus Diisopropyläther umkristallisiert erhält man das Amid V als Rhomben vom Fp. 111°.

Ausbeute : 0,015 g (15 % d. Th.) Fp.: 111°

$C_{12}H_{16}N_2O$ MG: 204,27

ber. % :	C 70,57	H 7,90	N	13,73
gef. % :	70,00	7,75		13,86

1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (VI), -pikrat (VIa), -hydrobromid (VIb).

a) Man erhält Verb. VI als Nebenprodukt bei der Darstellung von VII.

b) Aus 1-Methyl-3-phenyl-3-carboxamido-pyrrolidin (V):

1,2 g (5,9 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carboxamido-pyrrolidin (V) werden mit 5 ml $POCl_3$ 15 Min. zum Sieden erhitzt. Man dampft dann im Vakuum ein und löst den Rückstand unter Kühlung in Wasser. Die Lösung wird mit 2n NaOH alkalisch gemacht und das sich abscheidende Öl mit Äther extrahiert. Den Äther destilliert man nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 ab. Das rohe Nitril VI läßt sich bei 9 Torr und 148-150° als ein farbloses Öl mit dem Brechungsindex n_D^{20} = 1,5346 destillieren.

Ausbeute : 0,6 g (55 % d. Th.) Kp_9 : 148-150°

$C_{12}H_{14}N_2$ MG : 186,26

ber. % :	C	77,38	H	7,58	N 15,04
gef. % :		77,06		7,52	15,14

Das Nitril VI gibt mit Pikrinsäure in Benzol das Pikrat VIa vom Schmelzpunkt Fp. 187-188°. Hexagonale Prismen.

$C_{18}H_{17}N_5O_7$ MG : 415,38

ber. % :	C	52,04	H	4,13	N 16,86
gef. % :		51,97		4,01	17,18

c) Aus 1-Methyl-1-benzyl-3-cyano-3-phenyl-pyrrolidinium-bromid (VII):

5,0 g (1,40 mMol) 1-Methyl-1-benzyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid VII werden in 50 ml abs. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 100 mg vorhydriertem Palladiumchlorid hydriert. Innerhalb von ca. 7 Stdn. werden 375 ml Wasserstoff aufgenommen.

Man filtriert den Katalysator ab und engt die grünlich gefärbte Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand kristallisiert nach einigen Tagen durch. Man kristallisiert aus Isopropanol oder Äthanol/Äther um und erhält das Hydrobromid VIb als Nadelbüschel vom Schmelzpunkt Fp. 119-120°.

Ausbeute : 3,12 g (84 % d. Th.) Fp.: 119-120°

$C_{12}H_{15}BrN_2$ MG: 267,18

ber. % :	C 53,94	H 5,66	Br 29,92	N 10,48
gef. % :	54,36	5,97	29,80	10,48

2,8 g (1,05 mMol) Hydrobromid VIb werden in 5 ml Wasser gelöst und mit 1 ml 2n NaOH versetzt. Das sich abscheidende farblose Öl wird mit Äther extrahiert. Nach dem Trocknen mit Na_2SO_4 dampft man die ätherische Lösung zur Trockne ein und destilliert den öligen Rückstand bei 0,2 Torr und 94-96°. Man erhält die freie Base VI in einer Ausbeute von 1,2 g (97 % d. Th.).

d) Aus 1.1-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (IX):

Wird unter Verbindung IX beschrieben (s.S. 64).

1-Methyl-1-benzyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (VII) und als Nebenprodukte die Verbindungen VI und XIV.

Zu 5,2 g (0,13 Mol) $NaNH_2$, das in abs. Äther suspendiert ist, werden 35 g (0,13 Mol) α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril [4] - gelöst in 100 ml abs. Äther - unter Rühren zugetropft. Danach wird 1 Stde. zum Sieden erhitzt. In trockener Stickstoffatmosphäre läßt man unter Rühren und Eiskühlung 23 g (0,13 Mol) CH_2Br_2 zutropfen. Der Ringschluß wird unter Rühren und trokkener Stickstoffatmosphäre innerhalb von 6-8 Stdn. durchgeführt : eine Stunde bei Eiskühlung, eine Stunde bei Raumtemperatur und 5-6 Stunden bei Siedetemperatur des Lösungsmittels. Das während der Ringschlußreaktion ausgefallene Salzgemisch, das aus NaBr und VII besteht, wird abgesaugt und mit abs. Äther nachgewaschen. Man trocknet das Salzgemisch in einem mit $CaCl_2$ beschickten Vakuumexsikkator über Nacht und extrahiert es dann zweimal mit je 50 ml trockenem Aceton. Die Acetonlösung von VII wird im Vakuum eingedampft und der zähflüssige Rückstand in 20 ml abs. Acetonitril gelöst. Nach mehrtägigem Stehen tritt Kristallisation ein (lange Rhomben). Aus der Mutterlauge läßt sich weiteres kristallines Material (VII) gewinnen; etwa die Hälfte des zähflüssigen Rückstandes ist nicht zur Kristallisation zu bringen. (Ohne weitere Reinigung kann dieser nicht kristallisierbare Anteil, wie auf S. 62 beschrieben, zu VIb katalytisch entbenzyliert werden).

Ausbeute : 9,6 g (26 % d. Th.) Fp. : 131-146°

$C_{19}H_{21}BrN_2$ MG : 357,31

ber. % :	C	63,87	H	5,92
gef. % :		63,14		5,53

Das nach dem Absaugen des Salzgemisches (NaBr und VII) er-

haltene ätherische Filtrat wird im Vakuum eingedampft. Durch Destillation des Rückstandes im Hochvakuum erhält man drei Fraktionen:

Fraktion a	:	0,2 Torr	; 94-96°	; farblos
Fraktion b	:	1,3 Torr	; 195-200°	; gelb
Fraktion c	:	1,5 Torr	; 225-235°	; gelb

Die Fraktion a ist mit dem Nitril VI identisch. Man erhält in Benzol mit Pikrinsäure das Pikrat VIa vom Schmelzpunkt Fp. 188°, das mit den nach S. 61 hergestellten Pikrat VIa keine Schmelzpunktsdepression aufweist.

Fraktion a : $Kp._{0,2}$ = 94-96°

$C_{12}H_{14}N_2$ MG : 186,26

ber. %	:	C 77,38	H 7,58	
gef. %	:	77,94	7,54	

Die Fraktion b ist Ausgangsmaterial, nämlich α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril [4].

Die Fraktion c besteht aus α-Phenyl-α-benzyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (XIV). Durch Einleiten von HCl-Gas in eine benzolische Lösung von XIV erhält man das Hydrochlorid, das bei 209-210° schmilzt und keine Schmelzpunktsdepression mit XIVa aufweist.

1.1-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (IX)

Zu 4,6 g (12 mMol) $NaNH_2$, das in 100 ml abs. Äther suspendiert ist, werden unter Rühren 22,2 g (11,8 mMol) α-Phenyl-γ-dimethyl-amino-butyronitril [25] - gelöst in 50 ml abs. Äther -

zugetropft. Unter ständigem Rühren erhitzt man 30 Min. zum Sieden und läßt danach unter Stickstoff und Eiskühlung 20,5 g (11,8 mMol) CH_2Br_2 zutropfen. Der Ringschluß wird - wie unter Verbindung VII beschrieben - durchgeführt. Das ausgefallene Salzgemisch, das aus NaBr und IX besteht, wird abgesaugt, mit abs. Äther nachgewaschen und über Nacht in einem mit $CaCl_2$ beschickten Exsiccator getrocknet. Man extrahiert Verbindung IX dreimal mit je 50 ml n-Butanol und engt die butanolische Lösung im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird aus Äthanol/Äther umkristallisiert; es entstehen Nadelbüschel vom Schmelzpunkt Fp. 201-205°.

Ausbeute: 4,3 g (13 % d. Th.) Fp.: 201-205°

$C_{13}H_{17}BrN_2$ MG: 281,21

ber. % :	C	55,52	H	6,10	Br	28,42
gef. % :		55,60		6,02		28,23

0,5 g (0,18 mMol) 1.1-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (IX) werden zur Abspaltung von CH_3Br im Wasserstrahlvakuum eine Stunde lang auf 200-230° erhitzt. Man erhält in der Vorlage in geringer Ausbeute ein farbloses Öl, die Base VI, die mit Pikrinsäure in Benzol das Pikrat VIa vom Schmelzpunkt Fp. 187-188° ergibt. Der Mischschmelzpunkt mit dem unter Verbindung VI beschriebenen Pikrat weist keine Schmelzpunktsdepression auf.

1.1-Diäthyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (X); 1-Äthyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XI), -pikrat (XIa)

Analog der Darstellung von VII werden 20 g (9,3 mMol) α-Phenyl-γ-diäthylamino-butyronitril [26] mit 16,1 g (9,3 mMol) CH_2Br_2 in Gegenwart von 3,6 g (9,3 mMol) $NaNH_2$ zum Pyrrolidinring ge-

schlossen. Das während der Reaktion ausgefallene Salzgemisch, das aus NaBr und X besteht, wird dreimal mit je 50 ml n-Butanol oder trockenem Aceton extrahiert und die erhaltene Lösung im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der zähflüssige Rückstand, der aus dem Bromid X besteht, ist nicht kristallisierbar. Er wird zur Abspaltung von C_2H_5Br eine Stunde lang im Wasserstrahlvakuum auf ca. 250° erhitzt. Man erhält in der Vorlage in geringer Ausbeute ein farbloses Öl, die Verbindung XI. Aus XI wird in äthanolischer Pikrinsäurelösung das Pikrat XIa hergestellt, das in feinen Nadeln kristallisiert.

$C_{19}H_{19}N_5O_7$ (= Pikrat XIa) Fp.: 149-152°
MG: 429,40

ber. % :	C	53,14	H	4,46	N 16,32
gef. % :		53,20		4,39	16,36

1-Methyl-1-benzyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (XII) und als Nebenprodukte Verbindungen XIII und XV.

Analog der Darstellung von VII werden 35 g (0,12 Mol) α-(m-Methoxyphenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril[20] und 20,7 g (0,12 Mol) CH_2Br_2 in Gegenwart von 4,6 g (0,12 Mol) $NaNH_2$ zum Pyrrolidinring geschlossen. Das während der Reaktion ausfallende Salzgemisch, das aus NaBr und XII besteht, wird abgesaugt und mit abs. Äther nachgewaschen. Nach dem Trocknen über Nacht in einem mit $CaCl_2$ beschickten Vakuumexsiccator extrahiert man das Salzgemisch zweimal mit je 50 ml trockenem Aceton und engt die acetonische Lösung von XII im Vakuum zur Trockne ein. Der entstandene, zähflüssige Rückstand (XII) wird in 30 ml abs. Acetonitril gelöst. Aus dieser Lösung scheiden sich nach mehrtägigem

Stehen Rhomben aus. In der Mutterlauge befindet sich weiteres kristallisierbares Salz neben nicht kristallisierbaren Anteilen, die jedoch ebenfalls analog der Darstellung von VIb zum N-tertiären Hydrobromid XIIIb durch katalytische Hydrierung entbenzyliert werden können.

Ausbeute : 7,9 g (17 % d. Th.) Fp.: 219-225°

$C_{20}H_{23}BrN_2O$ MG: 387,34

ber. % :	C	62,02	H	5,99	Br	20,63	N 7,24
gef. % :		61,81		6,57		20,03	7,79

Die nach dem Absaugen des Salzgemisches erhaltene ätherische Lösung wird zur Trockne eingedampft und der Rückstand im Hochvakuum fraktioniert destilliert. Es lassen sich drei Fraktionen gewinnen:

Fraktion a : 0,2 Torr ; 117° ; farblos
Fraktion b : 0,3 Torr ; 195-206° ; gelb
Fraktion c : Destillationsrückstand

Die Fraktion a ist mit dem Nitril XIII identisch. Man erhält mit Pikrinsäure in Benzol ein Pikrat vom Schmelzpunkt Fp. 166°, das mit XIIIa keine Schmelzpunktsdepression zeigt.

Die Fraktion b ist Ausgangsmaterial, nämlich α-(m-Methoxyphenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril [20].

Fraktion c , der Destillationsrückstand besteht aus α-(m-Methoxyphenyl)-α-benzyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (XV). Durch Einleiten von HCl-Gas in eine benzolische Lösung der Fraktion c läßt sich das Hydrochlorid gewinnen, dessen Mischschmelzpunkt mit der unter XV hergestellten Verbindung XVa keine Schmelzpunktsdepression aufweist.

1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidin (XIII), -pikrat (XIIIa), -hydrobromid (XIIIb)

a) Man erhält Verb. XIII als Nebenprodukt bei der Darstellung von XII.

b) 64 g (0,17 Mol) des nicht kristallinen 1-Methyl-1-benzyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidinium-bromids (XII) (siehe Darstellung von XII) werden in 200 ml abs. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 1,5 g vorhydriertem Palladiumchlorid hydriert. Innerhalb von ca. 6 Stdn. werden 4135 ml Wasserstoff aufgenommen, wobei die Verbindung XIIIb kristallin ausfällt. Die äthanolische Lösung wird erwärmt und vom Katalysator abfiltriert. Man engt das grünlich gefärbte Filtrat im Vakuum zur Trockne ein und kristallisiert den erhaltenen Rückstand aus Äthanol um. Man erhält das Hydrobromid XIIIb als rechteckige Täfelchen.

Ausbeute : 27,8 g (57 % d. Th.) Fp. : 172-174°

$C_{13}H_{17}BrN_2O$ MG : 297,21

ber. % :	C	52,53	H	5,77	Br	26,89	N 9,42
gef. % :		52,53		6,01		26,91	9,41

21 g (70,7 mMol) des Hydrobromids XIIIb werden in 50 ml Wasser gelöst und mit 75 ml 2n NaOH versetzt. Das sich abscheidende farblose Öl (XIII) läßt sich mit Äther ausschütteln. Die ätherische Lösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand (XIII) siedet bei 0,2 Torr und 117°. Das farblose Destillat, die freie Base XIII hat einen Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,5428$.

Ausbeute : 13,7 g (90 % d. Th.) $Kp_{0,2}$ = 117°

$C_{13}H_{16}N_2O$ MG : 216,84

ber. % :	C 72,18	H 7,46		
gef. % :	72,36	7,58		

Aus der freien Base XIII läßt sich mit Pikrinsäure in Methanol das gut kristallisierende Pikrat XIIIa herstellen. Rechteckige Täfelchen.

$C_{19}H_{19}N_5O_8$ (= Pikrat XIIIa) Fp.: 166°
MG: 445,4

ber. % :	C 51,23	H 4,30	N	15,73
gef. % :	51,41	4,21		15,81

α-Phenyl-α-benzyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (XIV) und -hydrochlorid (XIVa).

a) Aus α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril, $NaNH_2$ und CH_2Br_2:

Wurde bereits unter VII beschrieben.

b) Aus α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril und Benzylbromid:

Zu 0,74 g (1,90 mMol) $NaNH_2$, das in abs. Äther suspendiert ist, werden unter Rühren 5 g (1,89 mMol) α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril [4] - gelöst in 20 ml abs. Äther - zugetropft. Dann wird eine Stunde zum Sieden erhitzt. Man läßt unter Kühlung 3,24 g (1,89 mMol) Benzylbromid zutropfen und erhitzt unter ständigem Rühren 4 Stdn. lang zum Sieden. Danach wird das ausgefallene NaBr abfiltriert und die ätherische Lösung eingedampft. Die Rohausbeute an freier Base XIV (gelbes Öl) ist quantitativ.

Man löst 3,6 g (1,0 mMol) des Rohprodukts XIV in Benzol und

leitet in die benzolische Lösung trockenes HCl-Gas ein. Nach kurzer Zeit erfolgt Kristallisation; das Hydrochlorid XIVa wird abgesaugt und aus n-Propanol umkristallisiert (Nadelbüschel).

Ausbeute : 3,2 g (81 % d. Th.)				Fp.: 209-210°
$C_{25}H_{27}ClN_2$				MG: 390,97
ber. % :	C 76,80	H 6,96	Cl 9,07	N 7,17
gef. % :	76,26	7,00	9,35	7,25

α-(m-Methoxyphenyl)-α-benzyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (XV) und -hydrochlorid (XVa).

a) Aus α-(m-Methoxyphenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril, $NaNH_2$ und CH_2Br_2 :

Wurde bereits unter XII beschrieben.

b) Aus α-(m-Methoxyphenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril und Benzylbromid:

Analog der Darstellung von XIV werden 5 g (17 mMol) α-(m-Methoxyphenyl)-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril [20] und 2,9 g (17 mMol) Benzylbromid in Gegenwart von 0,66 g (17 mMol) $NaNH_2$ in abs. Äther umgesetzt. Man erhält 6,3 g (97 % d. Th.) rohe Base XV als gelbes Öl.

2 g (5,2 mMol) des Rohproduktes von XV werden in abs. Benzol gelöst; in diese Lösung leitet man trockenes HCl-Gas ein. Nach kurzer Zeit erfolgt Kristallisation; das entstandene Hydrochlorid XVa wird abgesaugt und aus n-Butanol umkristallisiert. Man erhält kleine Rhomben.

Ausbeute : 1,86 g (85 % d. Th.) Fp.: 225-226°

$C_{26}H_{28}ClN_2O$ MG: 421,0

ber. % :	C	74,18	H	6,94	Cl	8,42	N 6,65
gef. % :		73,94		6,92		8,42	6,79

3-Phenyl-5-(N-benzyl-N-methyl-amino)-pentanon-(2) (XVI)

Zu 6,3 g (16 mMol) $NaNH_2$, das man in 100 ml abs. Benzol suspendiert, läßt man 21,5 g (16 mMol) Phenylaceton unter Rühren zutropfen. Dann wird 30 Min. auf 30° erwärmt. Unter Rühren und Kühlung mit Wasser werden 29,4 g (16 mMol) N-ß-Chlor-äthyl-N-methyl-N-benzyl-amin [38] in 25 ml abs. Benzol zugetropft. Die Umsetzung wird unter Rühren bei 75-80° innerhalb 2 Stdn. durchgeführt. Man extrahiert das Reaktionsgemisch in der Kälte mit 4 n HCl und bringt die salzsaure Lösung mit 2 n NaOH auf pH 10-11. Das sich abscheidende, gelbe Öl wird mit Äther extrahiert, der über Na_2SO_4 getrocknet und danach im Vakuum abdestilliert wird. Der dickflüssige, gelbe Rückstand siedet bei 1,6 Torr und 175-176°. Das Destillat (XVI) hat einen Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,5449$.

Ausbeute : 22,0 g (49 % d. Th.) $Kp_{1,6} = 175-176°$

$C_{19}H_{23}NO$ MG : 281,40

ber. % :	C	81,10	H	8,24	N	4,98	
gef. % :		81,34		8,10		5,21	

1. 2-Dimethyl-1-benzyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (XVII)

Analog der unter Verbindung VII beschriebenen Ringschlußreaktion werden 52, 7 g (0, 2 Mol) α-Phenyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril [4] und 37, 5 g (0, 2 Mol) α,α-Dibromäthan in Gegenwart von 7, 8 g (0, 2 Mol) $NaNH_2$ in abs. Äther umgesetzt. Das während der Reaktion ausgefallene NaBr wird abgesaugt und das ätherische Filtrat, das vermutlich ein nicht cyclisiertes Produkt (S. 37) gelöst enthält, im Vakuum eingedampft. Der entstandene Rückstand wird längere Zeit im Vakuum auf 100° erhitzt, wobei Kristallisation erfolgt. Man kristallisiert aus Äthanol um und erhält XVII als Rhomben.

Ausbeute : 19, 6 g (27 % d. Th.) Fp.: 203-205°

$C_{20}H_{23}BrN_2$ MG: 371, 34

ber. % :	C	64, 69	H	6, 25	Br	21, 52	N 7, 55
gef. % :		64, 86		6, 39		21, 50	7, 84

1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XVIII), -pikrat (XVIIIa), -hydrobromid (XVIIIb), -hydrochlorid (XVIIIc).

5 g (13 mMol) 1. 2-Dimethyl-1-benzyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (XVII) werden in 100 ml abs. Äthanol gelöst und nach Zugabe von 200 mg vorhydriertem Palladiumchlorid hydriert. Innerhalb von 4-5 Stdn. werden 350 ml Wasserstoff aufgenommen. Die erwärmte Lösung filtriert man vom Katalysator ab und engt das grünlich gefärbte Filtrat im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand läßt sich aus Äthanol umkristallisieren; das Hydrobromid XVIIIb bildet kleine Nadeln vom Schmelzpunkt Fp. 217-220°.

Ausbeute : 3,7 g (98 % d. Th.) Fp.: 217-220°

$C_{13}H_{17}BrN_2$ MG: 281,21

ber. % :	C	54,19	H	5,93	Br 27,73
gef. % :		54,43		6,15	27,84

Das Hydrobromid XVIIIb wird in Wasser gelöst und mit 2n NaOH alkalisiert. Es scheidet sich ein farbloses Öl, die freie Base XVIII ab, die mit Äther extrahiert wird. Der Siedepunkt von $Kp_{0,2}$ = 96-98° stimmt mit dem von F. B e r g e l et al.[4] angegebenen überein.

Die freie Base XVIII wird mit alkoholischer oder benzolischer Pikrinsäurelösung in das Pikrat XVIIIa übergeführt. XVIIIa schmilzt bei 170-171° und wird aus Äthanol umkristallisiert. Rechteckige Täfelchen.

$C_{19}H_{19}N_5O_7$ (= Pikrat XVIIIa) Fp.: 170-171°

MG: 429,40

ber. % :	C	53,14	H	4,46	N 16,32
gef. % :		53,14		4,80	16,26

Hydrochlorid-Darstellung: 12 g (60 mMol) 1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XVIII) werden in 30 ml abs. Äther gelöst. In die ätherische Lösung leitet man unter Kühlung trockenes HCl-Gas ein. Nach kurzer Zeit tritt Kristallisation ein. Der Äther wird abdestilliert und der Rückstand in Äthanol gelöst. Beim Überschichten der äthanolischen Lösung mit abs. Äther fällt das Hydrochlorid XVIIIc sofort in Spießen aus.

Ausbeute : 10,5 g (74 % d. Th.) Fp.: 248-250°

$C_{13}H_{17}ClN_2$ MG: 236,75

ber. % :	C	65,95	H	7,24	Cl 14,98
gef. % :		66,11		7,26	14,68

1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XIX),
-Hydrobromid (XIXa), Oxim (XXV)

Aus 2,3 g (10 mMol) Mg-Spänen und 10,6 g (7,5 mMol) Methyljodid wird in abs. Äther das Grignard-Reagenz hergestellt. Zu dieser Grignard-Lösung werden 8,8 g (4,8 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (VI) in 10 ml abs. Äther zugesetzt. Danach destilliert man den Äther ab und erhitzt den Rückstand 4 Stdn. auf 110-115°. Das Reaktionsgemisch wird unter Wasserkühlung mit 75 ml 4n HCl versetzt und die salzsaure Lösung 3 Stdn. zum Sieden erhitzt. Nun versetzt man die salzsaure Lösung unter Kühlung mit soviel konz. Ammoniak, bis ein pH-Wert von ca. 10 erreicht ist. Das sich abscheidende, farblose Öl (XIX) läßt sich mit Äther extrahieren. Die ätherische Lösung der freien Base XIX wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der ölige Rückstand läßt sich bei 0,5 Torr und 105-110° destillieren. Das farblose Destillat hat einen Brechungsindex von $n_D^{20} = 1,5416$.

Ausbeute : 7,5 g (78 % d. Th.) $Kp_{0,5} = 105-110°$

$C_{13}H_{17}NO$ MG : 203,28

ber. % :	C 76,80	H 8,43	N 6,89
gef. % :	77,36	8,25	6,74

Hydrobromid-Darstellung: 0,5 g (0,25 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XIX) werden mit 1 ml 48 %iger, wäßriger HBr-Lösung und 5 ml Isopropanol versetzt. Die Lösung wird im Vakuum zur Trockne eingedampft. Man löst den Rückstand in Isopropanol auf und destilliert erneut im Vakuum ab. Dies wird drei- bis viermal wiederholt. Dann löst man in 3 ml Isopropanol und überschichtet diese Lösung mit abs. Äther. Das Hydrobromid XIXa scheidet sich in Rhomben vom Schmelzpunkt Fp. 168-169° ab.

Ausbeute : 0,68 g (97 % d. Th.) Fp.: 168-169°

$C_{13}H_{18}BrNO$ MG : 284,21

ber. % :	C	54,94	H	6,39	N 4,93
gef. % :		54,46		6,48	4,98

Oxim-Darstellung: 0,5 g (0,25 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XIX) werden in 5 mlÄthanol gelöst und mit 0,5 g $NH_2OH \cdot HCl$ und 5 ml Pyridin versetzt. Man erhitzt 2 Stdn. zum Sieden und dampft danach im Vakuum zur Trockne ein. Der Rückstand wird mit 5 ml kalten Wassers versetzt und der dabei entstechende Niederschlag abgesaugt. Dieser läßt sich aus 3,5 ml Wasser umkristallisieren; das Oxim XXV bildet rechteckige Täfelchen.

Ausbeute : 0,4 g (75 % d. Th.) Fp. : 215-216°

$C_{13}H_{19}ClN_2O_2$ MG : 272,8

ber. % :	C	57,23	H	7,75	N 10,27
gef. % :		57,50		7,64	10,24

1-Methyl-3-phenyl-3-propionyl-pyrrolidin (XX),
- saures -oxalat (XXa), Oxim (XXVI).

Die Grignardreaktion wird analog der Darstellung von XIX durchgeführt. Man geht von 5 g (2,7 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (VI), 6,3 g (4 mMol) Äthyljodid und 1,47 g (6,0 mMol) Mg-Spänen aus und erhält nach der üblichen Aufarbeitung (siehe Verb. XIX) 3,7 g der freien Base XX. Das Keton XX wird bei 15 Torr und 160-165° destilliert. Man erhält ein gelbliches Öl mit dem Brechungsindex $n_D^{20} = 1,5318$.

Ausbeute : 3,7 g (63 % d. Th.) Kp_{15} = 160-165°

$C_{14}H_{19}NO$ MG : 217,31

ber. % :	C	77,37	H	8,82	N 6,45
gef. % :		77,92		8,89	7,07

Oxalat-Darstellung : 0,25 g (1,15 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-propionyl-pyrrolidin (XX) werden in 1 ml abs. Äthanol gelöst. Zu dieser Lösung setzt man 0,5 g (1,1 mMol) wasserfreie Oxalsäure, gelöst in 2 ml abs. Äthanol, hinzu. Das Reaktionsgemisch wird gut durchgeschüttelt und mit 10-15 ml abs. Äther überschichtet. Nach mehrstündigem Stehen fällt das saure Oxalat XXa aus. Es wird abgesaugt und aus wenig abs. Äthanol umkristallisiert. Kleine Prismen.

Ausbeute : 0,28 g (79 % d. Th.) Fp.: 144° (Zers.)

$C_{16}H_{21}NO_5$ MG: 307,35

ber. % :	C	62,52	H	6,89	N 4,56
gef. % :		62,31		6,97	4,60

Oxim-Darstellung : 0,3 g (1,4 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-propionyl-pyrrolidin (XX) werden mit 0,3 g $NH_2OH \cdot HCl$ analog der Darstellung von XXV umgesetzt. Der mit 5 ml kalten Wassers versetzte Rückstand wird mit konz. Ammoniak auf pH ca. 10 gebracht. Die hierbei entstehende ölige Suspension wird im Vakuum eingedampft und der erhaltene Rückstand aus wenig Wasser oder Methanol umkristallisiert; das Oxim XXVI kristallisiert in Rhomben aus.

Ausbeute : 0,17 g (53 % d. Th.) Fp.: 108°

$C_{14}H_{21}ClN_2O$ MG: 286,8

ber. % :	C	62,18	H	7,88	N 10,42
gef. % :		61,55		7,89	10,18

1-Methyl-3-phenyl-3-benzoyl-pyrrolidin (XXI), -hydrobromid (XXIa), Oxim (XXVII).

Analog der Darstellung von XIX werden aus 4 g (2,15 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-cyano-pyrrolidin (VI), 5 g (3,45 mMol) Brombenzol und 1,1 g (4,15 mMol) Mg-Spänen 4,2 g der freien Base XXI erhalten. Das dickflüssige Keton XXI wird bei 15 Torr und 210° destilliert und besitzt einen Brechungsindex von n_D^{20} = 1,5767.

Ausbeute : 4,2 g (74 % d. Th.) Kp_{15} = 207-210°

$C_{18}H_{19}NO$ MG : 265,35

ber. % :	C 81,48	H 7,22	N 5,28
gef. % :	81,32	6,96	5,17

Hydrobromid-Darstellung: 0,5 g (0,19 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-benzoyl-pyrrolidin (XXI) werden mit 1 ml 48 %iger, wäßriger HBr-Lösung und 5 ml Isopropanol versetzt und im Vakuum auf dem siedenden Wasserbad eingedampft. Nach wiederholtem Lösen in Isopropanol und Eindampfen im Vakuum wird der Rückstand kristallin. Aus Isopropanol/Äther erhält man das Hydrobromid XXIa in Rhomben.

Ausbeute : 0,55 g (84 % d. Th.) Fp.: 218-219°

$C_{18}H_{20}BrNO$ MG: 346,27

ber. % :	C 62,43	H 5,83	Br 23,08
gef. % :	62,43	5,68	22,83

Oxim-Darstellung: 0,5 g (0,19 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-benzoyl-pyrrolidin (XXI) werden mit 0,5 g $NH_2OH \cdot HCl$ versetzt und analog der Darstellung von XXV umgesetzt. Die auf diese Weise erhaltene ölige Suspension wird im Vakuum zur Trockne eingeengt, der Rückstand in Isopropanol gelöst und erneut im Vakuum eingedampft.

Das so gewonnene Rohprodukt von XXVII läßt sich aus 50 %igem Äthanol umkristallisieren; das Oxim XXVII bildet sargdeckelähnliche Kristalle mit dem Schmelzpunkt Fp. 157-158°.

Ausbeute : 0,25 g (47 % d. Th.) Fp.: 157-158°

$C_{18}H_{20}N_2O$ MG: 280,38

ber. % :	C 77,08	H 7,19	
gef. % :	76,98	7,41	

1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XXII)

Analog der Darstellung von XIX werden 3,5 g (16 mMol) 1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XVIII), 3,1 g (22 mMol) Methyljodid und 0,8 g (33 mMol) Mg-Späne in abs. Äther umgesetzt. Das auf diese Weise erhaltene Rohprodukt von XXII wird bei 16 Torr und 155-158° destilliert. Man erhält das Keton XXII , das einen Brechungsindex von n_D^{20} = 1,5597 besitzt.

Ausbeute : 2 g (53 % d. Th.) Kp_{16} = 155-158°

$C_{14}H_{19}NO$ MG : 217,31

ber. % :	C 77,37	H 8,82	N 6,45
gef. % :	77,90	8,25	7,00

1. 2-Dimethyl-3-phenyl-propionyl-pyrrolidin (XXIII)

Die Grignardreaktion führt man analog der Darstellung von XIX aus. Es werden 3,5 g (16 mMol) 1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XVIII), 3,5 g (22 mMol) Äthyljodid und 0,83 g (34 mMol)

Mg-Späne umgesetzt. Der auf diese Weise erhaltene ölige Rückstand wird bei 16 Torr und 160-165° destilliert; das Destillat (Keton XXIII) weist einen Brechungsindex von n_D^{20} = 1,5425 auf.

Ausbeute : 2,3 g (57 % d. Th.) Kp_{16} = 160-165°

$C_{15}H_{21}NO$ MG : 231,44

ber. % :	C	77,88	H	9,15	N 6,06
gef. % :		77,82		8,87	6,81

1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-propionyl-pyrrolidin (XXIV)

Aus 13,7 g (63 mMol) 1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidin (XIII), 12,8 g (82 mMol) Äthyljodid und 3 g (123 mMol) Mg-Spänen wird die Umsetzung nach Grignard analog der Darstellung von Verb.XIX durchgeführt. Auf diese Weise erhält man einen öligen Rückstand, der bei 18 Torr und 195-198° destilliert wird. Der Brechungsindex des Destillats ist n_D^{20} = 1,5361.

Ausbeute : 9,6 g (61 % d. Th.) $Kp_{0,45}$ = 135-136°

$C_{15}H_{21}NO_2$ MG : 247,35

ber. % :	C	72,85	H	8,56	N 5,66
gef. % :		73,21		8,88	6,08

Oxim des Methyl-(1-methyl-3-phenyl-pyrrolidinyl-(3)-)-ketons (XXV)

Darstellung wurde unter XIX (S. 75) beschrieben.

Oxim des Äthyl-(1-methyl-3-phenyl-pyrrolidinyl-(3)-)ketons (XXVI)

Darstellung wurde unter XX (S. 76) beschrieben.

Oxim des Phenyl-(1-methyl-3-phenyl-pyrrolidinyl-(3)-)ketons (XXVII)

Darstellung wurde unter XXI (S. 77) beschrieben.

1-Methyl-3-(m-hydroxyphenyl)-3-propionyl-pyrrolidin (XXVIII), -hydrobromid (XXVIIIa), -hydrochlorid (XXVIIIb)

1 g (4,1 mMol) 1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-propionyl-pyrrolidin (XXIV) wird mit 5 ml 48 %iger wäßriger HBr-Lösung versetzt und zur Ätherspaltung eine Stunde zum Sieden erhitzt. Danach engt man die Lösung im Vakuum zur Trockne ein und nimmt den Rückstand in Isopropanol auf. Bei einer Wasserbadtemperatur von ca. 60° wird die isopropanolische Lösung erneut im Vakuum eingedampft. Dies wiederholt man zwei- bis dreimal, wobei der Rückstand kristallin wird. Das auf diese Weise erhaltene rohe Hydrobromid XXVIIIa läßt sich aus Methyl-äthyl-keton umkristallisieren; man erhält feine Nadelbüschel.

Ausbeute : 1,15 g (91 % d. Th.) Fp.: 166-170°

$C_{14}H_{20}BrNO_2$ MG: 314,23

ber. % :	C 53,51	H 6,42	Br 25,43	N 4,46
gef. % :	53,00	6,43	25,23	4,46

Verbindung XXIV wird - wie oben beschrieben - mit 48 %iger wäßriger HBr-Lösung eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Danach verdünnt man die Lösung mit Wasser und versetzt mit soviel konz. Ammoniak, bis ein pH von ca. 10 erreicht ist. Das sich abscheidende Öl wird mit Äther extrahiert und die ätherische Lösung zweimal mit 2 n NaOH ausgeschüttelt. In die wäßrig-alkalische Lösung leitet man entweder CO_2 bis pH = 8 ein oder säuert an und alkalisiert mit $NaHCO_3$-Lösung. Anschließend wird mit Äther extrahiert, die äthe-

rische Lösung mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der entstandene Rückstand wird bei 0,1 Torr und einer Badtemperatur von 160-180° sublimiert. Man erhält die freie Base XXVIII am Kühlfinger als wachsartige, schwach grünlich gefärbte Substanz.

Ausbeute : 0,14 g (30 % d. Th.)

$C_{14}H_{19}NO_2$ MG : 233,31

ber. % :	C	72,07	H	8,21	N 6,01
gef. % :		72,39		8,30	6,00

Die freie Base XXVIII wird in abs. Äther gelöst und in diese Lösung trockenes HCl-Gas eingeleitet. Nach kurzer Zeit fällt das Hydrochlorid XXVIIIb kristallin aus. Man filtriert den Äther ab und kristallisiert den Rückstand (XXVIIIb) aus Methyl-äthyl-keton/Äther um.

$C_{14}H_{20}ClNO_2$ Fp.: 164-166°

MG: 269,8

ber. % :	Cl	13,14	
gef. % :		13,42	

1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (XXIX)

5,1 g (23,3 mMol) 1. 2-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XVIII) werden in 60 ml 2n H_2SO_4 gelöst und 12 Stdn. zum Sieden erhitzt. Danach fällt man die überschüssigen SO_4^{--}-Ionen mit Barytwasser bei ca. 80° quantitativ aus und saugt das ausgefallene $BaSO_4$ ab. Das Filtrat hat einen pH von 8,4 - 8,6 (isoelektrischer Punkt von XXIX). Man dampft es im Vakuum zur Trockne ein und löst den Rückstand in wäßrigem Äthanol. Beim Überschichten mit einer Äther-Petroläther-Mischung fällt die freie Säure XXIX in rechteckigen Tä-

felchen aus.

Ausbeute : 3,65 g (65 % d. Th.) Fp.: 253-255° (Zers.)

$C_{13}H_{17}NO_2$ MG : 219,3

ber. % :	C	71,21	H	7,81	N 6,39
gef. % :		70,92		7,68	6,48

1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-chlorid-hydrochlorid (III) ; [2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl] -ester der 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) (XXXI) und -dipikrat (XXXIa)

a) Durch Veresterung der Säure II :

1 g (4 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (II) wird mit 20 ml $SOCl_2$ eine Stunde lang zum Sieden erhitzt. Das Reaktionsgemisch wird danach im Vakuum zur Trockne eingedampft und der hygroskopische Rückstand (= Säurechlorid-hydrochlorid III) in 30 ml abs. Acetonitril gelöst. Nach Zusatz von 0,8 g (5 mMol) 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanol [31] erhitzt man 20 Stdn. unter Rückfluß zum Sieden und destilliert dann das Lösungsmittel im Vakuum ab. Der Rückstand wird in Wasser gelöst und mit soviel 2n NaOH versetzt, daß ein pH-Wert von ca. 10 erreicht wird. Das sich abscheidende gelbliche Öl schüttelt man mit Äther aus, der mit Na_2SO_4 getrocknet und dann wieder abdestilliert wird. Der ölige Rückstand wird bei 11 Torr und 225° destilliert; man erhält den Ester XXXI (freie Base) als gelbliches Öl mit dem Brechungsindex n_D^{20} = 1,5038.

Ausbeute : 0,9 g (53 % d. Th.) Kp_{11} = 225°

$C_{20}H_{32}N_2O_3$ MG : 348,49

ber. % :	C	68,93	H	9,26	N 8,04
gef. % :		68,28		9,12	7,93

Das gelblich gefärbte Destillat (= freie Base XXXI) gibt in gesättigter alkoholischer Pikrinsäurelösung nach kurzem Erhitzen und längerem Stehen das Dipikrat XXXIa in Form gelber Nadeln.

$C_{32}H_{38}N_8O_{17}$ Fp.: 116-118°
MG: 806,7

ber. % :	C	47,64	H	4,75	N 13,90
gef. % :		48,56		4,74	14,05

b) Durch Umesterung des Äthylesters B :

1 g (4,3 mMol) 1-Methyl-3-phenyl-3-carbäthoxy-pyrrolidin [4] (B) und 1,38 g (8,6 mMol) 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanol [31] werden 24 Stdn. im Wasserstrahlvakuum mit einem Körnchen metallischem Na als Katalysator auf ca. 100° erhitzt. Das Reaktionsprodukt wird danach fraktioniert destilliert. Man erhält bei 11 Torr und 224-227° den Ester XXXI (freie Base) als gelblich gefärbtes Öl, das nochmals destilliert mit Pikrinsäure in Äthanol nach längerem Stehen das Dipikrat XXXIa ergibt. Die erhaltenen gelben Nadeln schmelzen bei 116-118° und zeigen mit dem nach a) hergestellten Dipikrat keine Schmelzpunktsdepression.

Ausbeute : 0,55 g (37 % d. Th.)

1.2-Dimethyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-chlorid-hydrochlorid (XXX) ; [2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl]-ester der 1.2-Dimethyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) (XXXII) und -dipikrat (XXXIIa)

2,5 g (11,4 mMol) 1.2-Dimethyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) (XXIX) werden mit 30 ml $SOCl_2$ eine Stunde zum Sieden

erhitzt. Danach wird das Reaktionsprodukt im Vakuum zur Trockne eingedampft, wobei die kristalline, hygroskopische Verbindung XXX, das Säurechlorid-hydrochlorid erhalten wird. Die Veresterung von XXX mit 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanol [31] (2 g = 12,5 mMol) wird analog der Darstellung von XXXI durchgeführt. Man erhält die Ester-Base XXXII als gelbes Öl vom Siedepunkt Kp_{14} = 230-235° und dem Brechungsindex n_D^{20} = 1,5088.

Ausbeute : 1,3 g (32 % d. Th.) Kp_{14} = 230-233°

$C_{21}H_{34}N_2O_3$ MG : 326,5

ber. % :	C 69,57	H 9,45	N 7,73
gef. % :	69,45	9,22	7,80

Zur Darstellung des Dipikrats XXXIIa versetzt man eine äthanolische Lösung der freien Base XXXII mit Pikrinsäure und erwärmt kurze Zeit. Nach längerem Stehen tritt Kristallisation ein. Nadeln.

$C_{33}H_{40}N_8O_{17}$ Fp.: 120-122°

MG: 820,7

ber. % :	C 48,29	H 4,92	N 13,66
gef. % :	48,22	4,99	13,57

Nachbemerkung:

Die Mikroanalysen wurden ausgeführt vom Mikroanalytischen Laboratorium Ilse Beetz vorm. Dr. Ing. A. Schoeller, Kronach/Ofr. und vom Mikroanalytischen Labor A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr.

Die Aufnahme der IR-Spektren erfolgte mit einem Perkin-Elmer-Gerät in KBr-Presslingen.

Sämtliche Schmelz- und Siedepunkte sind unkorrigiert.

Zusammenfassung

Das Ziel vorliegender Arbeit war die Synthese von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen.

Die Umsetzung des bekannten 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidin-carbonsäure-(3)-äthylesters (B) mit einem Mol Grignard-Reagenz führte nicht - wie angestrebt - zum gewünschten Keton, sondern zum tertiären Alkohol I. Aus dem Ester B ließ sich jedoch über die Zwischenstufen der Säure II , des Säurechlorids-Hydrochlorids III und des Säureamids V das Nitril VI (1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin) herstellen, das in Ketone umgewandelt werden kann. Die Überallesausbeute an Nitril VI ist jedoch so gering, daß diesem Syntheseweg zur Darstellung von (3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketonen keine präparative Bedeutung zukommt.

Versuche, durch Ringschluß geeigneter, offenkettiger Nitrile bzw. Ketone Pyrrolidinderivate herzustellen, waren mit α,β'-Dichlordialkylaminen und α,β-Dibromäthan nicht durchführbar. Dagegen konnten Pyrrolidinringschlüsse von N-substituierten γ-Amino-α-phenyl-butyronitrilen mit geminalen Dihalogenalkanen in Gegenwart von $NaNH_2$ erreicht werden. Dieser Ringschlußmethode mit geminalen Dihalogenalkanen (im besonderen mit Dibrommethan) kommt eine präparative Bedeutung zu. Analoge Ringschlüsse von entsprechenden Ketonen (N-substituierten 5-Amino-3-phenyl-pentanonen-(2)) mit Dibrommethan ließen sich nicht durchführen.

Die durch Ringschluß mit Dibrommethan und α,α-Dibromäthan erhaltenen 3-Phenyl-pyrrolidinyl-(3)-carbonitrilen können durch

Grignardierung in die gewünschten Ketone übergeführt werden.

Die beiden 3-Phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) II und XXIX ließen sich aus den Nitrilen VI und XVIII, die zur Darstellung der Ketone benötigt wurden, leicht gewinnen. Die Veresterung dieser Säuren mit 2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthanol führte zu den Pyrrolidin-Analogen des Hustenmittels Pentoxyverin (XXXI und XXXII).

Die dargestellten Ketone und der Alkohol I wurden pharmakologisch auf ihre analgetische und die Ester XXXI und XXXII auf ihre antitussive Wirksamkeit geprüft. Die im Tierversuch festgestellte analgetische Wirkung der Verbindung I und XXVIII entspricht etwa der des Codeins; beide Verbindungen ähneln in ihren pharmakologisch geprüften Eigenschaften jedoch mehr dem Pethidin. Die Ester XXXI und XXXII zeigen im Tierversuch eine antitussive Wirksamkeit, die bei XXXI etwa der des Pentoxyverins entspricht. Die Toxizität von XXXI ist geringer als die des Pentoxyverins.

Literaturverzeichnis

1) Eine Übersicht über zentrale Analgetica befindet sich in der Pharmazie 17, 189 (1962) (Autor: S. P f e i f e r).

2) a) O. S c h a u m a n n, Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 196, 109 (1940).
b) O. S c h a u m a n n, Pharmazie 4, 364 (1949).

3) P.A.J. J a n s s e n, J. Pharmacy Pharmacol. 13, 513 (1961).

4) F. B e r g e l, N.C. H i n d l e y, A.L. M o r r i s o n, H. R i n d e r k n e c h t; J. chem. Soc. (London) 1944, 269-72.

5) F. B e r g e l, A.L. M o r r i s o n, H. R i n d e r k n e c h t; (Hoffmann-La Roche Inc.) U.S. 2.446.804 (1948)

6) C.V. W i n d e r, J. W a x, B. S e r r a n o, L. S c o t t i, S.P. S t a c k h o u s e; J. Pharmacol. exp. Therapeut. 133, 117-28 (1961); C. 1963, 7847.

7) a) Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 6, S. 349 (1963), Birkhäuser Verlag, Basel und Stuttgart.
b) V. H a c h, Pharmazie 18, 2 (1963).

8) Parke, Davis & Co. (J.F. C a v a l l a, R.A. S e l w a y), Brit. 914.503 (1963); C.A. 58, 10174 (1963).

9) Roche Products Ltd. (F. B e r g e l, A.L. M o r r i s o n, A.R. M o s s, H. R i n d e r k n e c h t) Brit. 584.877 (1947); C.A. 41, 4172 (1947).

10) A.W.D. A v i s o n, A.L. M o r r i s o n; J. chem. Soc. (London) 1950, 1473.

11) O. E i s l e b; Ber. dtsch. chem. Ges. 74 B, 1433-50 (1941).

12) H. K a e g i, K. M i e s c h e r; U.S. 2.486.792/794 (1949); C.A. 44, 7887 (1950).

13) H. Böhme, E. Mundlos, O.E. Herboth; Chem. Ber. 90, 2003-8 (1957).

14) H. Böhme; Ang. Ch. 68, 224 (1956).

15) H. Böhme, K. Hartke; Chem. Ber. 93, 1305 (1960).

16) G. Schramm, Th. Wieland, R. Lampert, H.U. Lang; Liebigs Ann. Chem. 597, 194 (1955).

17) H. Böhme, L. Koch, E. Köhler; Chem. Ber. 95, 1849 (1962).

18) H. Böhme, H. Ellenberg; Chem. Ber. 92, 2979-80 (1959).

19) W. Wilson, Zu-Yoong Kyi; J. Chem. Soc. (London) 1952, 1321.

20) H. Kaegi, K. Miescher; Helv. chim. Acta 32, 2499 (1949 II).

21) Sharp & Dohme, Inc.; Brit. 693.128 (1953) (C.A. 49, 1799-80).

22) J. Diamond, W.F. Bruce; U.S. 2.740.777 (1956).

23) M. Zief, J.P. Mason; J. Org. Chem. 8, 1 (1943) H. Hellmann, G. Opitz; α-Aminoalkylierung; Verlag Chemie G.m.b.H., Weinheim/Bergstr.; S. 100 (1960).

24) Landolt Björnstein; Band III, S. 642-3.

25) C.E. Kwartler, P. Lucas; U.S. 2.530.126 (1950).

26) L. Horner, H. Güsten; Liebigs Ann. Chem. 652, 99-107 (1961).

27) W. Wilson; C.A. 46, 9075 a (1952).

28) B. Elpern; U.S. 3.096.335 (1963).

29) R.E. Lyle, G.G. Lyle; J. Org. Chem. 18, 1063 (1953).

30) The Systematic Identification of Organic Compounds, Fourth Edition; R.L. Shriner, R.C. Fuson, D.Y. Curtin; New York, John Wiley & Sons, Inc.; London, Shapman & Hall, Ltd., S. 254-5 (1959).

31) F.F. Blicke, J.H. Biel; J. Amer. chem. Soc. 76, 3164 (1954).

32) G. Kärber; Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 162, 480 (1931).

33) O.L. Davies, J. Raventers, A.L. Walpole; Brit. J. Pharmacol. Chemotherapy 1, 255 (1946).

34) G. Woolfe, A.D. Macdonald; J. Pharmacol. exp. Therapeut. 80, 300 (1944).

35) F. Hauschild; Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie, 3. Aufl., Edition Leipzig 1961, S. 895-922.

36) H.A. Bickerman, A.L. Barach; Amer. J. med. Sci. 228, 156 (1954).

37) R. Domenjoz; Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Pathol. Pharmakol. 215, 19 (1952).

38) F.L. Bach jr., H.J. Brabander, S. Kushner; J. Amer. chem. Soc. 79, 2223 (1957).

Verzeichnis der beschriebenen Verbindungen

	Seite
1-Methyl-3-phenyl-3-(2'-hydroxy-propyl-(2'))-pyrrolidin (I)	56
1-Methyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (II)	58
1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-chlorid (III) und 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-(p-nitro-benzyl)-ester (IV)	59
1-Methyl-3-phenyl-3-carboxamido-pyrrolidin (V)	60
1-Methyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (VI)	61
1-Methyl-1-benzyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (VII)	63
1.1-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (IX)	64
1.1-Diäthyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (X) und 1-Äthyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XI)	65
1-Methyl-1-benzyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (XII)	66
1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-cyano-pyrrolidin (XIII)	68
α-Phenyl-α-benzyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (XIV)	69
α-(m-Methoxyphenyl)-α-benzyl-γ-(N-benzyl-N-methyl-amino)-butyronitril (XV)	70
3-Phenyl-5-(N-benzyl-N-methyl-amino)-pentanon-(2) (XVI)	71
1.2-Dimethyl-1-benzyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidinium-bromid (XVII)	72
1.2-Dimethyl-3-phenyl-3-cyano-pyrrolidin (XVIII)	72
1-Methyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XIX)	74
1-Methyl-3-phenyl-3-propionyl-pyrrolidin (XX)	75
1-Methyl-3-phenyl-3-benzoyl-pyrrolidin (XXI)	77
1.2-Dimethyl-3-phenyl-3-acetyl-pyrrolidin (XXII)	78
1.2-Dimethyl-3-phenyl-3-propionyl-pyrrolidin (XXIII)	78
1-Methyl-3-(m-methoxyphenyl)-3-propionyl-pyrrolidin (XXIV)	79
Oxim des Methyl-(1-methyl-3-phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketons (XXV)	79
Oxim des Äthyl-(1-methyl-3-phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketons (XXVI)	79

Seite

Oxim des Phenyl-(1-methyl-3-phenyl-pyrrolidinyl-(3))-ketons (XXVII) 80

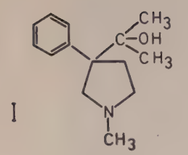
1-Methyl-3-(m-hydroxyphenyl)-3-propionyl-pyrrolidin (XXVIII) 80

1.2-Dimethyl-3-phenyl-3-carboxy-pyrrolidin (XXIX) 81

[2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl]-ester der 1-Methyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) (XXXI) 82

1.2-Dimethyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3)-chlorid (XXX) und [2-(2'-Diäthylaminoäthoxy)-äthyl]-ester der 1.2-Dimethyl-3-phenyl-pyrrolidincarbonsäure-(3) (XXXII) 83

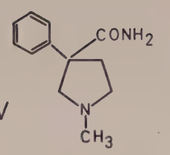
Für die stets gewährten Ratschläge, die mir die Herren Dr. E. Garthe, Dr. K. Rauer und Dr. H. Berthold während der Durchführung dieser Arbeit gegeben haben, möchte ich mich abschliessend herzlich bedanken.



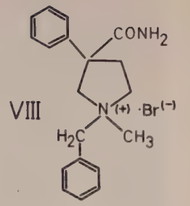
I

Ia: I-HCl

Ib: I-HJ

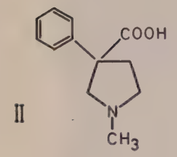


V



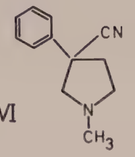
VIII

VIIIa: VIII-OH(-)



II

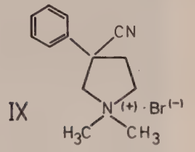
IIa: II-HCl



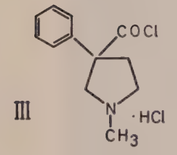
VI

VIa: VI-pikrat

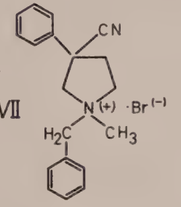
VIb: VI-HBr



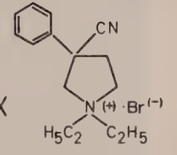
IX



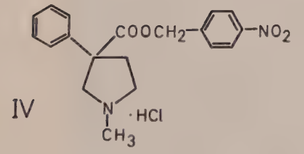
III



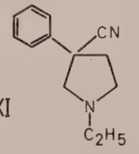
VII



X

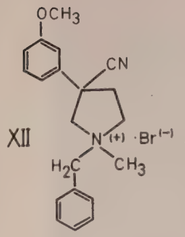


IV

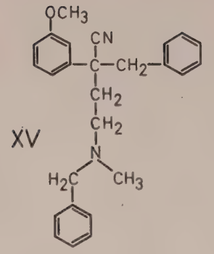


XI

XIa: XI-pikrat

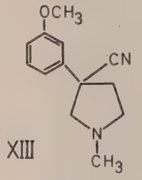


XII



XV

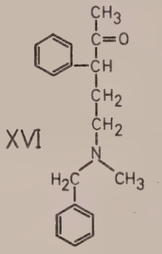
XVa: XV-HCl



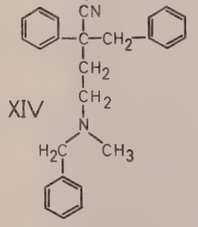
XIII

XIIIa: XIII-pikrat

XIIIb: XIII-HBr

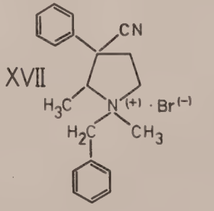


XVI

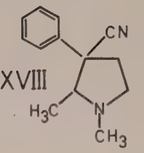


XIV

XIVa: XIV-HCl



XVII

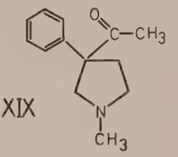


XVIII

XVIIIa: XVIII-pikrat

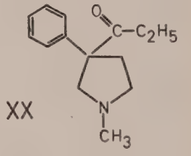
XVIIIb: XVIII-HBr

XVIIIc: XVIII-HCl



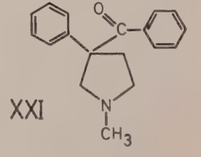
XIX

XIXa: XIX-HBr



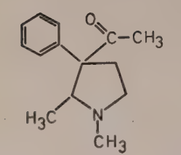
XX

XXa: XX-oxalat

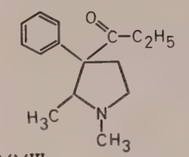


XXI

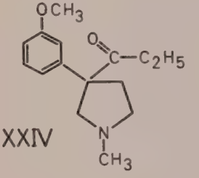
XXIa: XXI-HBr



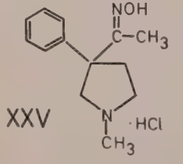
XXII



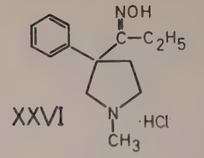
XXIII



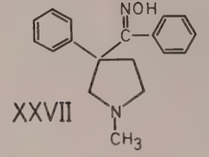
XXIV



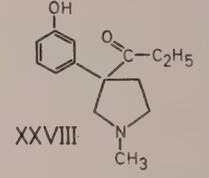
XXV



XXVI



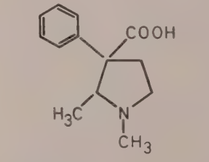
XXVII



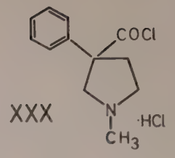
XXVIII

XXVIIIa: XXVIII-HBr

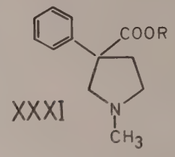
XXVIIIb: XXVIII-HCl



XXIX



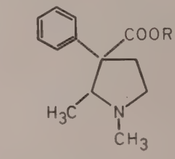
XXX



XXXI

R=-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-$N(C_2H_5)_2$

XXXIa: XXXI-dipikrat



XXXII

R=-$(CH_2)_2$-O-$(CH_2)_2$-$N(C_2H_5)_2$

XXXIIa: XXXII-dipikrat

Lebenslauf

Am 21. Januar 1936 wurde ich, Rudi Dargel, als Sohn des Fotografen Paul Dargel und seiner Ehefrau Else, geb. Frase, in Danzig geboren.

Nach dem Besuch der achtklassigen Volksschule in Eilenburg bei Leipzig trat ich im September 1950 in die dortige Oberschule ein und besuchte deren math. -naturw. Zweig bis zur Reifeprüfung im Juni 1954. Die Anerkennung der Reifeprüfung in der Bundesrepublik erreichte ich im Oktober 1955 durch eine Sonderprüfung vor dem Schulkollegium in Düsseldorf.

Im April 1956 begann ich meine Praktikantenzeit in der Stern-Apotheke in Essen-Katernberg und setzte diese nach einem Jahr in der Sonnen-Apotheke in Essen-Karnap fort. Die pharmazeutische Vorprüfung legte ich im März 1958 vor dem Prüfungsausschuß in Düsseldorf ab.

Im Sommer-Semester 1958 begann ich das Studium der Pharmazie an der Phil. -Theol. Hochschule in Bamberg und wechselte im Sommer-Semester 1959 an die Universität Tübingen über, an der ich im Januar 1962 das pharmazeutische Staatsexamen bestand.

Als Kandidat der Pharmazie war ich in der Stadt-Apotheke in Langenau, Krs. Ulm/Donau, und in der Reichsadler-Apotheke in Essen-West insgesamt sieben Monate tätig und erhielt im Januar 1963 die Approbation als Apotheker.

Im September 1962 begann ich unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. R. Pfleger die vorliegende Arbeit, die im April 1965 ihren praktischen Abschluß fand.

ooOoo